



HAL
open science

Intérêt de la Prazosine comme traitement adjuvant dans les troubles du sommeil liés à un état de stress post traumatique

Martin Calandra

► To cite this version:

Martin Calandra. Intérêt de la Prazosine comme traitement adjuvant dans les troubles du sommeil liés à un état de stress post traumatique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01675659

HAL Id: dumas-01675659

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01675659>

Submitted on 4 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N°231

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 2017
A Bordeaux

Par **Martin CALANDRA**
Né le 11 décembre 1990 à Pau

**INTERET DE LA PRAZOSINE COMME TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES TROUBLES DU
SOMMEIL LIES A UN ETAT DE STRESS POST TRAUMATIQUE**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gilles THOMAS

Jury :

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE : Président
Monsieur le Professeur Bertrand LAHUTTE : Juge
Monsieur le Professeur Bruno FONTAINE : Juge
Monsieur le Docteur Christophe ADAM : Juge
Monsieur le Docteur Gilles THOMAS : Juge

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Jean-Didier CAVALLO

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le Médecin Général Humbert BOISSEAUX

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 de l'Ordre des Palmes académiques

Les positions exprimées dans cette thèse ne sont que les points de vue des auteurs, et ne doivent pas être considérées comme le point de vue officiel du Service de Santé des Armées français.

Remerciements

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bertrand LAHUTTE

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Bruno FONTAINE

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse dans des délais restreints.

Monsieur le Docteur Gilles THOMAS

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Sans vos compétences et votre soutien, ce travail n'aurait pu être possible.

Monsieur le Docteur Christophe ADAM

Vous avez accepté d'être rapporteur de cette thèse. Je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Monsieur le Docteur Christophe GRAMOND

Un grand merci pour votre investissement en tant que membre du comité pédagogique.

A mes parents

Parce que vous m'avez fait confiance ! Pour votre soutien dans les moments de doute et les valeurs que vous avez su me transmettre. C'est grâce à vous que j'ai pu en arriver jusque là.

A Sophie

Pour ma sœur adorée, merci pour ton soutien et ton aide pendant mon internat. Tes conseils dans les moments difficiles ont été essentiels.

A Mamie Christiane

Depuis tout petit, tu t'es toujours occupée de moi. Ce travail m'aura permis de dire à quel point je tiens à toi.

A Papi et Mamie,

Merci pour votre confiance et votre amour, que ce soit durant mon enfance ou pendant l'internat.

A ma tante,

Pour ma petite tatie, merci pour tout ce que tu as fais pour moi !

A Audrey,

Merci ma chérie pour m'avoir soutenu cette année. Elle n'a pas été évidente pour moi, et tu as su m'épauler quand il fallait ! Tes conseils et ta patience m'ont permis d'avancer et d'enfin parvenir au bout de ces études.

A mes amis,

Un grand merci a toute la promotion bordelaise ! On aura passé de bons moments pendant cet internat, et on a su rester soudés dans les moments plus pénibles. Je garderai un bon souvenir de cet internat grâce à vous.

Une petite pensée également pour tous les co-internes avec qui j'ai partagé ces trois dernières années. Que ce soit en stage à Robert Picqué ou en dehors, ces expériences ont été riches et je suis fier d'avoir pu réaliser cet internat avec vous.

Index des figures

Figure N°1 : Schéma des voies d'activation amygdalienne.....	p13
Figure N°2 : Partie supérieure : Afférences amygdalienne ; Partie inférieure : Efférences amygdalienne	p15
Figure N°3 : Comparaison des concentrations de noradrénaline du LCR entre des sujets atteints d'ESPT et des sujets contrôles.	p17
Figure N°4 : Relation entre concentrations de noradrénaline du LCR et sévérité symptomatique	p17
Figure N°5 : Etude de la concentration sérique de NPY selon le temps chez différents sujets	p22
Figure N°6 : Prévalence d'Etat de Stress Post-traumatique rapporté selon plusieurs Etudes.....	p23
Figure N°7 : Evolution temporelle schématique du traumatisme à l'ESPT.....	p32
Figure N°8 : Procédures de la thérapie cognitive.....	p41
Figure N°9 : Formule moléculaire de la prazosine, de formule brute C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₄	p46
Figure N°10 : Recommandation du Department of Veteran Affairs de 2010 concernant la prise en charge thérapeutique de l'ESPT	p49
Figure N°11 : Histogramme de l'âge des sujets en 2014	p55
Figure N°12 : Histogramme et Box plot des scores globaux du QSS avant traitement par Prazosine.....	p56
Figure N°13 : Histogramme et Box plot des scores globaux du QSS après 4-8 semaines de traitement par Prazosine	p57
Figure N°14 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « réveils nocturnes » avant traitement par Prazosine.....	p58
Figure N°15 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « réveils nocturnes » après 4-8 semaines de traitement par Prazosine	p58
Figure N°16 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « rêves » avant traitement par Prazosine.....	p59
Figure N°17 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « rêves » après 4-8 semaines de traitement par Prazosine	p60

Index des tableaux

Tableau N°1 : Panel des études s'intéressant à la prévalence d'ESPT parmi les militaires américains déployés dans les conflits d'Afghanistan et d'Irak	p25
Tableau N°2 : Nombre de personnel féminin faisant partie des forces opérationnelles américaines, état des lieux de septembre 2011	p26
Tableau N°3 : Risque de développer un ESPT associé à un traumatisme spécifique, et proportion de cas d'ESPT découlant de ces différents traumatismes	p27
Tableau N°4 : Analyse par régression logistique du risque d'ESPT selon le type d'évènement traumatique.....	p28
Tableau N°5 : Différence selon le sexe dans la prévalence d'ESPT.....	p28
Tableau N°6 : Comparaison des troubles d'initiation du sommeil chez des sujets atteints d'ESPT par rapport à un groupe témoin	p35
Tableau N°7 : Résumé des caractéristiques générales du sommeil objectivées dans différentes études entre patients atteints d'ESPT et sujets contrôles.....	p36
Tableau N°8 : Récapitulatif des phases clés de l'EMDR	p39
Tableau N°9 : Tableau récapitulatif de certaines caractéristiques démographiques.....	p54
Tableau N°10 : Tableau rapportant l'intensité thérapeutique par rapport au nombre de sujets.....	p56
Tableau N°11 : Résultats du score global du QSS selon les sujets	p57
Tableau N°12 : Résultats de l'item « réveils nocturnes » selon les sujets	p59
Tableau N°13 : Résultats de l'item « rêves » selon les sujets	p60

Liste des abréviations

ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique
QSS : Questionnaire de Sommeil de Spiegel
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
PVN : Noyau Para-Ventriculaire
CRH : Corticotropin Releasing Hormone
CRF : Corticotropin Releasing Factor
ACTH : Adrenocorticotropic Hormone
LCR : Liquide Cephalo Rachidien
CAPS : Clinician Administrated Post Traumatic Stress Disorder Scale
SNC : Système nerveux central
REM : Rapid Eye Movement
EMDR : Eye movement desensibilization and reprocessing
TOP : Treatment Outcome Post traumatic Stress Disorder
CGIC : Clinic Global Impression of Change
DTS : Davidson trauma Scale
PSQI : Pittsburg Sleep Quality Index
ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine
HIARP : Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué

Table des matières

Remerciements.....	p3
Index des figures	p5
Index des tableaux	p6
Liste des abréviations	p7
Introduction.....	p12
Etat de l'art.....	p13
I. Physiopathologie du stress post-traumatique	p13
A. Physiologie de la genèse du stress	p13
1) Initiation de la réponse physiologique au stress	p13
2) Axes hormonaux impliqués	p14
a) L'axe corticotrope.....	p14
b) Le système nerveux sympathique	p15
B. Spécificité dans l'ESPT	p16
1) Impact sur le système nerveux sympathique.....	p16
a) La noradrénaline.....	p16
b) La dopamine	p18
2) L'axe corticotrope.....	p18
3) Le système opioïde endogène	p19
4) La sérotonine	p19
5) Le GABA	p20
6) Le glutamate	p21
7) Le neuropeptide Y.....	p21
II. Epidémiologie	p23
A. Epidémiologie en population militaire	p24
1) Risque d'ESPT en population militaire.....	p24
2) Risque d'ESPT selon le sexe	p26
B. Epidémiologie en population civile	p27
1) Risque d'ESPT stratifié selon le type de traumatisme.....	p27
2) Risque d'ESPT selon le sexe	p28
III. L'ESPT.....	p30
A. Définition	p30

B.	Temporalité	p31
C.	Principes de prise en charge.....	p32
1)	Reconnaître et dépister	p32
2)	Le diagnostic	p33
3)	La première réponse thérapeutique	p33
IV.	Troubles du sommeil dans l'ESPT	p34
A.	Troubles rapportés du sommeil	p34
1)	Les rêves post-traumatiques	p34
2)	Difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil.....	p35
B.	Troubles objectivés du sommeil.....	p35
1)	Par polysomnographie.....	p35
2)	Par actigraphie.....	p36
C.	Modèle neuro-anatomique des troubles du sommeil liés à un ESPT	p37
D.	Mise en relation avec d'autres modèles de troubles du sommeil	p38
V.	Thérapeutiques non pharmacologiques.....	p39
A.	Eye movement desensibilization and reprocessing (EMDR)	p39
B.	La thérapie par exposition	p40
C.	La thérapie cognitive	p40
VI.	Thérapeutiques pharmacologiques.....	p41
A.	Les antidépresseurs	p41
1)	Inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine	p42
a)	L'ESPT non lié au combat.....	p42
b)	L'ESPT lié au combat.....	p43
2)	Autres antidépresseurs.....	p43
3)	Comparaison entre les anti-dépresseurs	p44
B.	Adrénolytiques	p44
1)	Béta-bloquants	p44
C.	Anti-psychotiques atypiques	p44
D.	Anticonvulsivants.....	p45
VII.	La Prazosine	p46
A.	Pharmacologie, pharmacodynamie et mécanisme d'action	p46
B.	Etudes dans la thérapie antihypertensive et profil d'effets indésirables	p47
C.	Etudes dans le traitement du PTSD	p47
D.	Recommandations de l'utilisation de la Prazosine dans l'ESPT	p49

Matériel et méthodes.....	p51
I. Type d'étude.....	p51
II. Population	p51
A. Population étudiée	p51
B. Ethique.....	p52
C. Critères d'inclusion	p52
D. Critère d'exclusion	p52
E. Objectifs.....	p52
F. Déroulement de l'enquête	p52
1) Type de recueil	p52
2) Données concernant le patient	p53
3) Statistiques	p53
a) Description de la population et des effets secondaires du traitement par prazosine.....	p53
b) Comparaison des scores du questionnaire de sommeil de Spiegel	p53
Résultats.....	p54
I. Données sociodémographiques.....	p54
A. Nombre de sujets inclus	p54
B. Age, sexe, caractéristiques socio-professionnelles des sujets inclus.....	p54
1) Description des résultats obtenus.....	p54
2) Distribution de l'âge des sujets	p55
C. Thérapeutiques pharmacologiques de la population incluse	p55
1) Description des résultats obtenus.....	p55
2) Organisation selon l'intensité thérapeutique	p56
3) Organisation selon les associations thérapeutiques les plus fréquentes	p56
II. Score global du QSS.....	p56
A. Distribution de la variable « score global du QSS ».....	p56
1) Avant traitement	p56
2) Après 4-8 semaines de traitement par Prazosine	p57
B. Résultats du score global QSS.....	p57
III. Items réveils nocturnes et rêves	p58
A. Concernant les réveils nocturnes	p58
1) Distribution de la variable avant l'instauration du traitement par Prazosine	p58
2) Distribution de la variable après 4-8 semaines de traitement par Prazosine	p58
3) Résultats de la variable « réveils nocturnes »	p59

B. Concernant les rêves	p59
1) Distribution de la variable avant l'instauration du traitement par Prazosine	p59
2) Distribution de la variable après 4-8 semaines de traitement par Prazosine	p60
3) Résultats de la variable « rêves	p60
IV. Analyse des variables	p61
A. Analyse du critère de jugement principal	p61
B. Analyse du critère de jugement secondaire.....	p61
1) Analyse statistique de l'item « réveils nocturnes ».....	p61
2) Analyse statistique de l'item « rêves ».....	p61
Discussion	p62
I. Limites de l'étude.....	p62
A. Distribution des variables.....	p62
B. Significativité des résultats.....	p62
C. Recueil des données.....	p62
D. Population étudiée	p62
1) Comparaison avec la population de l'étude préalable.....	p62
2) Effectif limité	p63
3) Probable hétérogénéité de la population	p63
E. Contrôle de l'observance.....	p63
II. Comparaison avec les données de la littérature.....	p64
A. Le QSS dans la littérature	p64
B. Intérêt du QSS dans l'évaluation des troubles du sommeil liés à l'ESPT	p64
C. La Prazosine dans la littérature	p65
III. Perspectives d'étude.....	p66
Conclusion	p67
Bibliographie	p68
Annexes.....	p76
SERMENT D'HIPPOCRATE	p79

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le stress apparaît chez une personne dont les ressources et les stratégies personnelles sont dépassées par les exigences qui lui sont imposées.

Historiquement, la notion de stress a été définie par Cannon en 1935 comme une réaction de l'organisme, en réponse à un stimulus menaçant, ayant pour but de retrouver son homéostasie. Hans Selye, endocrinologue Austro-Hongrois, caractérise le stress comme la réponse non spécifique de l'organisme à toute demande qui lui est faite. Quelle que soit la nature de l'agression, l'organisme adaptera sa réponse en 3 phases. Initialement, une réaction d'alarme mobilisera les ressources énergétiques pour faire face au stress. Ensuite, lors d'une phase de résistance, l'organisme met en jeu ces ressources afin d'apporter une réaction adaptée. Enfin, en cas d'intensité trop élevée ou de prolongation du stress, s'installe la phase d'épuisement, avec apparition de troubles somatiques pathologiques.

L'initiation d'une réaction de stress face à un stimulus implique sur le plan neurobiologique une activation de l'axe corticotrope et adrénergique. Ces modifications lors du développement de l'Etat de Stress Post-Traumatique (ESPT) sont des cibles thérapeutiques pour les molécules disponibles dans le traitement de cette pathologie.

Depuis l'antiquité, des descriptions cliniques de l'Etat de Stress post-Traumatique ont été relatées. La première analyse scientifique a été réalisée en 1889 par le neurologue allemand Herman Oppenheim qui a utilisé le terme « die traumatische neurose » ou « la névrose traumatique » pour des patients victimes d'accidents ferroviaires. Un intérêt croissant pour cette pathologie, notamment au cours du XXIème siècle, suite aux différents conflits, permettra une évolution de sa description.

L'état de stress post-traumatique défini par le DSM V regroupe dans les suites de l'exposition à un facteur vulnérant physique ou psychique un ensemble de symptômes parmi lesquels, les troubles du sommeil occupent une place non négligeable. Objectivées par l'actigraphie et la perturbation de phases de sommeil à Rapid Eye Movement, ces manifestations nocturnes font l'objet de nouvelles thérapeutiques.

La Prazosine, dérivé de la quinazoline, antagoniste des récepteurs alpha¹ adrénergiques, possède initialement une indication dans le traitement de l'hypertension artérielle et l'hypertrophie bénigne de prostate. Plusieurs sociétés savantes telles que l'American Psychiatry Association ou encore la Veteran Health Administration ont inscrit cette molécule dans le traitement des manifestations nocturnes de l'ESPT. Toutefois, la Prazosine ne dispose actuellement pas de cette indication en France, où elle est parfois utilisée hors AMM.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la Prazosine dans le traitement des manifestations nocturnes de l'ESPT parmi une population de sujets militaires suivis dans le service de psychiatrie de l'Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué.

Etat de l'art

I. Physiopathologie du stress post traumatique

A. Physiologie de la genèse du stress

1) Initiation de la réponse physiologique au stress

La détection d'un stimulus menaçant par le système visuel génère une information au thalamus, avec un relai à la fois direct à l'amygdale (voie thalamo-amygdalienne) et indirect en passant par le cortex sensoriel (voie thalamo-cortico-amygdalienne). Les deux voies convergent vers le noyau latéral de l'amygdale, avant une transmission de l'information au noyau central.

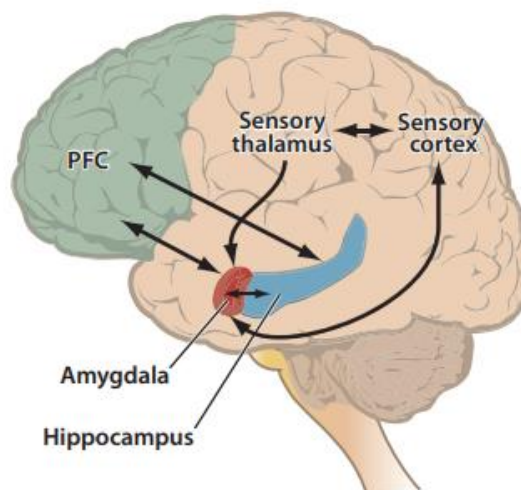


Figure N°1 : Schéma des voies d'activation amygdalienne

Le noyau central de l'amygdale contrôle l'expression des réactions de peur comportementales, endocriniennes et du système autonome. Il projette des dendrites issues du Locus Coeruleus, ayant un impact sur la libération des monoamines telles que la sérotonine, la dopamine et l'acétylcholine⁸².

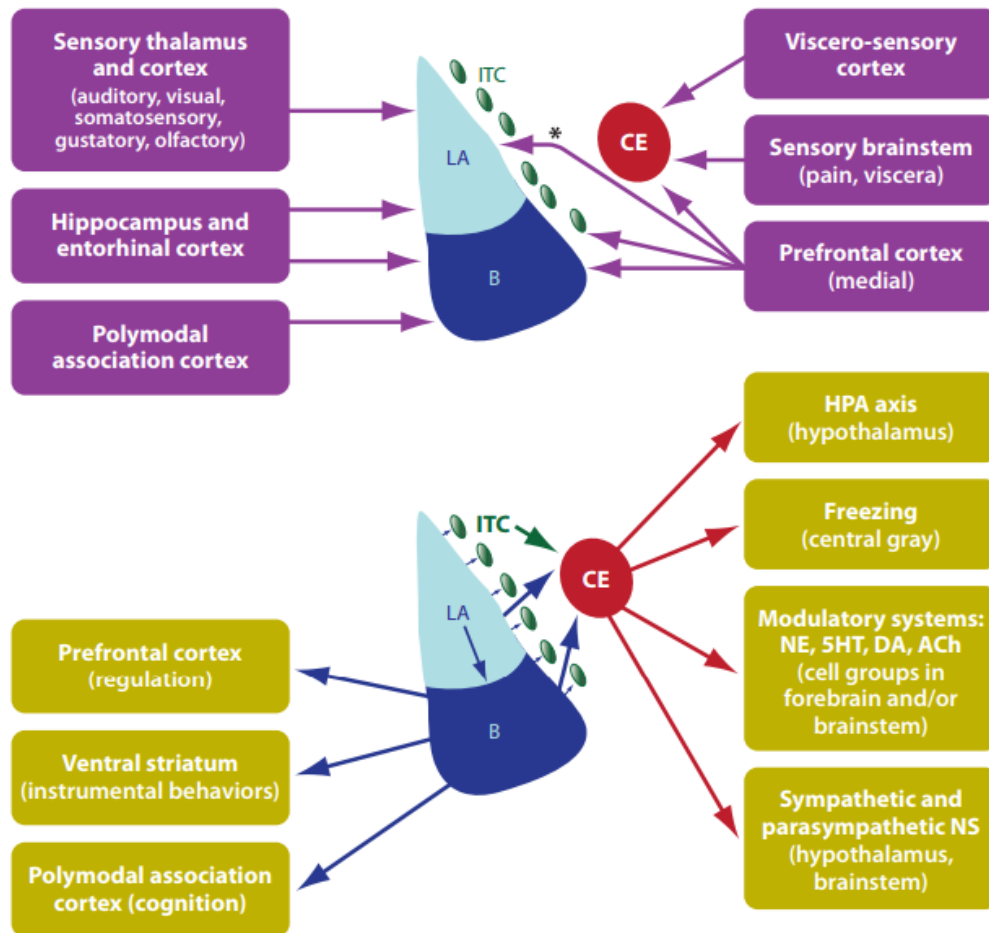


Figure N°2 : Partie supérieure : Afférences amygdaliennes ; Partie inférieure : Efférences amygdaliennes
 5HT, sérotonine ; Ach, Acétylcholine ; B, noyau basal ; CE, noyau central ; DA, dopamine ; LA, noyau latéral ; NE, Noradrénaline ; NS, système nerveux

2) Axes hormonaux impliqués

a) L'axe corticotrope

- Activation de l'axe corticotrope

L'hypothalamus, en recevant des afférences de l'amygdale et du Locus Coeruleus, intègre les différentes réponses du cerveau au stimulus stressant. L'activation de l'axe corticotrope débute au niveau de son noyau paraventriculaire (PVN) avec sécrétion de corticolibérine (Corticotropin-Releasing Hormone : CRH, également appelée Corticotropin-releasing factor : CRF). Le Noyau Paraventriculaire sécrète également l'arginine-vasopressine, neuropeptide qui, notamment, potentialise l'effet du CRH.

Les neurohormones sécrétées par le PVN ont pour cible l'adénohypophyse. Ce mécanisme se traduit par une augmentation de l'expression du gène codant la pro-opiomélanocortine ou POMC, avec pour conséquence la production de nombreux peptides dont l'ACTH (adrenocorticotrop hormone). L'ACTH permettra la libération de glucocorticoïdes au niveau du cortex surrénalien.

Les glucocorticoïdes agissent sur les cellules cibles en se liant à deux types de récepteurs, minéralocorticoïdes (MR ou de type I) et glucocorticoïdes (GR ou de type II). A l'état basal, de par une affinité plus importante des récepteurs MR aux glucocorticoïdes naturels, les glucocorticoïdes se fixent préférentiellement aux MR. En cas de sécrétion importante de glucocorticoïdes, comme lors du stress, les glucocorticoïdes se fixeront également sur les GR.

- Régulation de l'axe corticotrope

- Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif en inhibant la sécrétion du CRH au niveau du PVN, entraînant une diminution de la libération d'ACTH au niveau de l'antéhypophyse.
- Le système limbique est impliqué dans la régulation de l'axe corticotrope :

L'hippocampe, par activation des neurones GABAergiques, inhibe les neurones du PVN, et participe à un rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope.

Le cortex préfrontal, impliqué dans les fonctions cognitives de mémoire de travail, de fonctions exécutives, de flexibilité comportementale, de planification de l'action, participe également au rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope.

L'amygdale, composée d'un ensemble de noyaux dans la partie interne et antérieure du lobe temporal, possède une fonction activatrice de l'axe corticotrope.

b) Le système nerveux sympathique :

- Activation du système nerveux sympathique

Stimulé à la suite d'un stress, le PVN de l'hypothalamus active les neurones pré-ganglionnaires sympathiques situés dans la corne latérale de la région thoraco-lombaire de la moelle épinière. Ces neurones pré-ganglionnaires activent les neurones post-ganglionnaires via une libération d'acétylcholine. Cette activation des neurones post-ganglionnaires libère de la noradrénaline au niveau des organes effecteurs. Parallèlement, les neurones pré-ganglionnaires activent via l'acétylcholine les cellules chromaffines de la médullosurrénales, avec libération d'adrénaline et de noradrénaline dans la circulation systémique.

- Rôle du système noradrénergique dans la réponse au stress

Les neurones noradrénergiques sont excitables par des stimuli sensoriels, externes ou internes. Leur réponse, dépendant de la pertinence du stimulus, permet à l'individu de réorienter son attention vers le stimulus. La majorité des neurones noradrénergiques est située au niveau du Locus Coeruleus, avec des projections à travers le cortex cérébral ainsi que des zones sous-corticales, à savoir l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus et l'hypothalamus. Cette configuration neuro-anatomique permet une modulation rapide de

l'activité cérébrale en réponse aux stimuli stressseurs, notamment objectivée par une majoration de l'activité du Locus Coeruleus et du relargage de noradrénaline au niveau des zones cibles. Sur le modèle animal, cette activation du Locus Coeruleus est corrélée aux manifestations de peur. Bremner⁷ et ses collègues mettent de plus en avant le rôle de la noradrénaline dans les phénomènes de conditionnement à la peur.

B. Spécificité dans l'ESPT

1) Impact sur le système nerveux sympathique

L'exposition à un traumatisme induit des modifications neurobiologiques qui seraient responsables des symptômes caractéristiques de l'ESPT.

L'ESPT entraîne des modifications qui touchent de nombreuses cibles comme l'axe corticotrope, les neurotransmetteurs et les régions cérébrales qui régulent la réponse à la peur et au stress. Une hypothèse neurobiologique physiopathologique des patients présentant un ESPT consisterait en une hyperactivité soutenue du système nerveux végétatif sympathique⁷.

a) La noradrénaline

L'analyse des taux basaux de noradrénaline périphérique dans l'ESPT sont mitigés. Lemieux en 1995, Yehuda en 1992 et 1998¹⁰¹ ont ainsi mis en évidence une augmentation significative du niveau basal de noradrénaline chez des sujets atteints d'ESPT par rapport à des patients sains. Toutefois, Murburg⁶⁵ a objectivé un taux plasmatique de noradrénaline inférieur chez des vétérans atteints d'ESPT par rapport à des sujets sains.

Geraciotti³⁶ et ses collègues ont analysé chez 11 sujets atteints d'ESPT les taux de noradrénaline dans le LCR, comparés à 8 patients sains, grâce à l'insertion d'un cathéter sous-arachnoïdien.

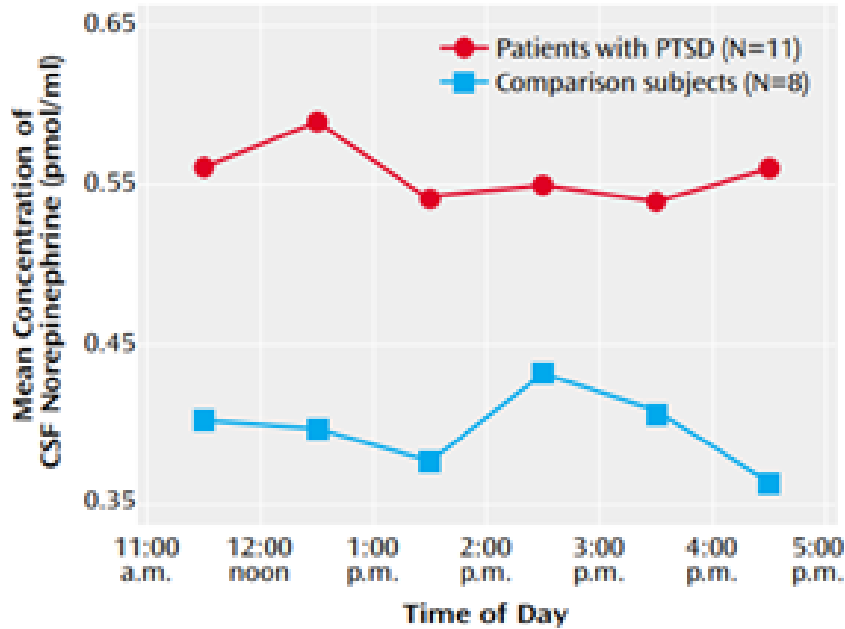


Figure N°3 : Comparaison des concentrations de noradrénaline du LCR entre des sujets atteints d’ESPT et des sujets contrôles.

Les taux de noradrénaline dans le LCR étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d’ESPT que chez les sujets sains. Le taux moyen de noradrénaline chez les patients atteints d’ESPT était de 0.55 pmol/mL, comparé à 0.39 pmol/mL chez les sujets sains. Une corrélation significative fut mise en évidence entre la moyenne des concentrations de noradrénaline dans le LCR et le score total CAPS.

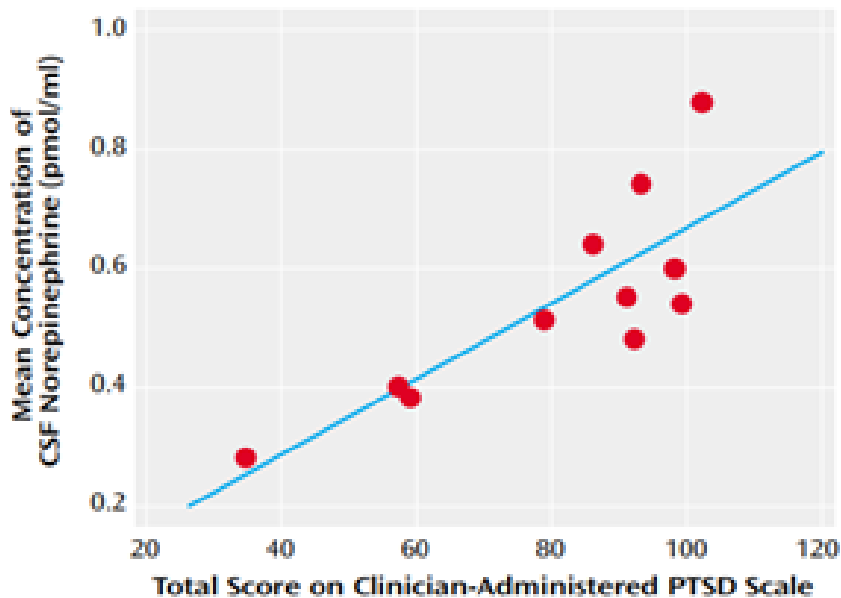


Figure N°4 : Relation entre concentrations de noradrénaline du LCR et sévérité symptomatique

En revanche, la corrélation entre les taux de noradrénaline plasmatique et le score CAPS ne fut pas significative.

b) La Dopamine

La dopamine est une catécholamine dérivée de la tyrosine. La dopamine sécrétée au niveau de l'amygdale est impliquée dans l'acquisition et la consolidation d'une peur conditionnée. Une excrétion significativement supérieure de dopamine urinaire a été objectivée chez des sujets atteints d'ESPT, avec un taux corrélé à la sévérité symptomatique¹⁰¹.

Sher et ses collègues⁸⁴ ont mis en évidence que les patients atteints d'une comorbidité ESPT/dépression présentaient un niveau supérieur d'acide homovanillique, un métabolite de la dopamine, par rapport aux sujets dépressifs sans ESPT ou encore chez les sujets sains. Ces résultats suggèrent que la transmission dopaminergique est augmentée chez les sujets présentant un ESPT par rapport aux sujets sains. Cette augmentation d'activité dopaminergique pourrait être mise en relation avec les altérations cognitives et l'hyper vigilance observée chez les sujets atteints d'ESPT.

En outre, des prédispositions génétiques liées au système dopaminergiques ont été mises en avant. Voisey et ses collègues⁹⁷, se sont attachés à l'étude du gène DRD2, impliqué à la fois dans la densité du récepteur dopaminergique D2, dans sa capacité de fixation avec la dopamine, et dans la synthèse de dopamine. La comparaison du polymorphisme génique DRD2 entre sujets atteints d'ESPT et sujets contrôles mit en évidence un Odds Ratio significatif de présenter un ESPT lors de la présence de l'allèle 957C par rapport à l'allèle 957 T. (OR = 1,45, p = 0,021). Ce polymorphisme génique DRD2, pivot dans la régulation dopaminergique, serait à l'origine d'une production accrue de dopamine.

Cette prédisposition génétique étaye l'hypothèse selon laquelle des anomalies du système dopaminergique peuvent être prédisposantes à la survenue ultérieure d'un ESPT.

2) L'axe corticotrope

De nombreuses études s'intéressent à la modification de l'axe corticotrope. Il a été objectivé chez des vétérans des taux de cortisol basal urinaire ou plasmatique plus faibles que chez des sujets contrôles⁴⁸.

La diminution de la dexaméthasone, glucocorticoïde de synthèse qui se lie aux GR au niveau de l'hypothalamus et active ainsi le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope, est plus marquée chez les patients atteints d'ESPT que chez des sujets contrôles^{30,102}.

Au niveau du LCR, les taux basaux de CRH sont augmentés chez les sujets atteints d'ESPT par rapport aux sujets sains. Bremner et ses collègues⁸ ont ainsi mis en évidence une concentration de CRH significativement supérieure dans le groupe ESPT (moyenne 29.0pg/ml, écart-type = 7.8) par rapport au groupe contrôle (moyenne = 19.9 pg/ml, écart-type = 5.4).

Les taux basaux d'ACTH plasmatique chez les patients atteints d'ESPT sont de même fortement diminués par la dexaméthasone et fortement augmentés par un stimulus stressant. Cette cinétique serait en faveur d'une hyper-régulation de l'axe corticotrope chez les patients atteints d'ESPT.

3) Le système opioïde endogène :

Le système opioïde est lié à la sécrétion de la dopamine au niveau du Nucleus Accumbens. Il aurait également un rôle propre « d'antidouleur naturel » lors de la confrontation à un événement traumatisant, physique ou psychique.

L'ACTH au niveau de l'adénohypophyse est co-libérée avec la bêtaendorphine, qui influence l'activité du système opioïde.

Il est suggéré qu'une perturbation de ce système se constituait chez les patients atteints d'ESPT. L'hyperactivité du système sympathique central inhiberait la sécrétion de CRH et de ce fait, d'ACTH et de bêta endorphine. Bien que cette hypothèse soit contradictoire avec les résultats de l'étude de Bremner sur les concentrations de CRH, plusieurs travaux font état d'un seuil nociceptif abaissé chez les patients souffrant d'ESPT. En outre, l'exposition de sujets vétérans de la guerre du Vietnam, atteints d'ESPT, à des images de guerre, engendrait une élévation du seuil nociceptif de près de 30%, réversible par naloxone⁷⁴.

Ces résultats d'analgésie induite par le stress sont en faveur d'un dérèglement du système opioïde chez les sujets atteints d'ESPT, avec un probable déficit à l'état de base.

4) La sérotonine

Dérivée du tryptophane, la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, est une monoamine dont la sécrétion se produit au niveau du raphé dorsal et du raphé médian au niveau du pont et du tronc cérébral.

La sérotonine est impliquée dans la régulation du sommeil, de l'agressivité, de l'impulsivité, des fonctions neuroendocrines, de l'activité cardiovasculaire en réponse à un stress ou à des états émotionnels.

Le rôle de la sérotonine dans l'ESPT avait dans un premier temps été évoqué par de nombreuses études s'intéressant aux troubles anxieux et aux troubles « borderline ». O'Keane et ses collègues⁶⁸ se sont notamment intéressés aux dérèglements de l'axe sérotoninergique chez des patients sociopathes.

Coccaro et ses collègues¹⁹, quant à eux, ont étudié le rôle de récepteurs 5-HT dans l'impulsivité agressive retrouvée dans certains troubles de la personnalité.

La dysfonction du système sérotoninergique dans l'ESPT avait été mise en avant du fait de l'impulsivité, de l'agressivité, des syndromes dépressifs et suicidaires que présentaient de nombreux patients. De plus, l'efficacité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine était également citée.

Les études sur le modèle animal exposé à un stress insoutenable ont montré une diminution de la sécrétion de sérotonine et de la densité des récepteurs 5-HT_{2A} chez le modèle murin.

Graeff⁴² a suggéré en 1993 que l'activation sérotoninergique par un stimulus stressant activerait un système possédant à la fois des propriétés anxiolytiques et anxiogènes, dont l'effet serait déterminé par la zone de sécrétion du raphé médian ou dorsal.

Il est supposé que l'activation du raphé dorsal avec implication des récepteurs 5-HT2 aurait un effet anxiogène, à opposer à un effet anxiolytique de l'activation du raphé médian et des récepteurs 5-HT1.

Les effets du stress chronique par Mendelson et Mc Ewen ont objectivé une augmentation corticale du récepteur 5-HT2 et une diminution hippocampique du récepteur 5-HT1A⁹⁸.

Les études chez les patients atteints d'ESPT suggèreraient une diminution de la recapture de la sérotonine ainsi qu'une augmentation des récepteurs 5-HT2 cortical^{2,85}.

Cicin-Sain et ses collègues¹⁸, se sont concentrés sur l'analyse de l'activité de la mono-amine oxydase B et de la cinétique des transporteurs de sérotonine plaquettaires. En comparant ces paramètres entre 63 sujets atteints d'ESPT liés au combat et 43 sujets contrôles, ils objectivèrent une diminution de l'activité maximale de la mono-amine oxydase B plaquettaire de 30%, sans modifications des transporteurs plaquettaires sérotoninergiques ainsi que de la concentration de sérotonine plaquettaire. Ainsi, une des possibles implications neurobiologiques de l'ESPT selon les auteurs serait l'altération de la dégradation des neurotransmetteurs tels que la sérotonine et les catécholamines.

5) Le GABA

Principal neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central, il a été mis en évidence sur le modèle animal que le stress diminuait sa liaison aux récepteurs GABA⁴. Une diminution des récepteurs GABA pourrait désinhiber le PVN de l'amygdale et ainsi activer la libération de CRH, participant à l'activation accrue du système corticotrope en cas de stress⁴³.

Vaiva et ses collègues⁹⁴ se sont intéressés à la relation entre concentrations sériques de GABA et le risque de chronicité d'ESPT à 1 an. Les auteurs ont mesuré les concentrations plasmatiques de GABA prélevées le jour du traumatisme, à 6 semaines et à 1 an post exposition à un traumatisme (accidents de la voie publique dans cette étude) chez des patients présentant une symptomatologie d'ESPT évaluée par CAPS.

Ils ont ainsi mis en évidence que le taux plasmatiques de GABA à 6 semaines des sujets répondant aux critères d'ESPT était significativement inférieur au taux des sujets ne répondant pas aux critères d'ESPT.

De même, le taux plasmatique de GABA à 1 an des sujets répondant aux critères d'ESPT était significativement inférieur au taux des sujets ne répondant pas aux critères d'ESPT.

Toutefois, il n'est pas certain que le taux plasmatique de GABA reflète fidèlement le taux de GABA du LCR.

6) Le glutamate

Principal neurotransmetteur excitateur synthétisé au niveau du SNC, le glutamate est impliqué dans l'apprentissage, la mémoire, et la peur conditionnée⁸⁰.

Le stress et les glucocorticoïdes sont stimulateurs de la libération de glutamate, qui pourrait induire une diminution des arborisations dendritiques au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal⁶⁶.

Ainsi, une partie de la symptomatologie et des modifications cérébrales objectivées dans l'ESPT pourrait être imputée à l'augmentation de l'activité glutamatergique.

7) Le neuropeptide Y

Le neuropeptide Y (NPY) est impliqué dans la régulation de fonctions physiologiques telles que la prise alimentaire, le rythme circadien ou encore le système cardiovasculaire.

L'étude menée par Kask et ses collègues⁴⁷ suggère que le NPY possède un rôle endogène anxiolytique et permet la stabilisation de l'activité des circuits neuronaux impliqués dans la régulation de l'anxiété.

Rasmusson et ses collègues ont évalué l'impact de la yohimbine sur le taux plasmatique de NPY chez 18 sujets atteints d'ESPT et 8 sujets contrôles sains dans un essai contrôlé par placebo.

La Yohimbine, un antagoniste alpha-2 entraîne une augmentation de la réponse adrénergique centrale et périphérique, avec une recrudescence de la symptomatologie intrusive chez les vétérans atteints d'ESPT¹⁶.

Cette étude objective une tendance d'un taux sérique de NPY inférieur chez les sujets atteints d'ESPT ainsi qu'une augmentation moindre de NPY suite à l'injection de yohimbine par rapport aux sujets sains.

La diminution prolongée des taux sériques de NPY pourrait contribuer à la symptomatologie observée dans l'ESPT.

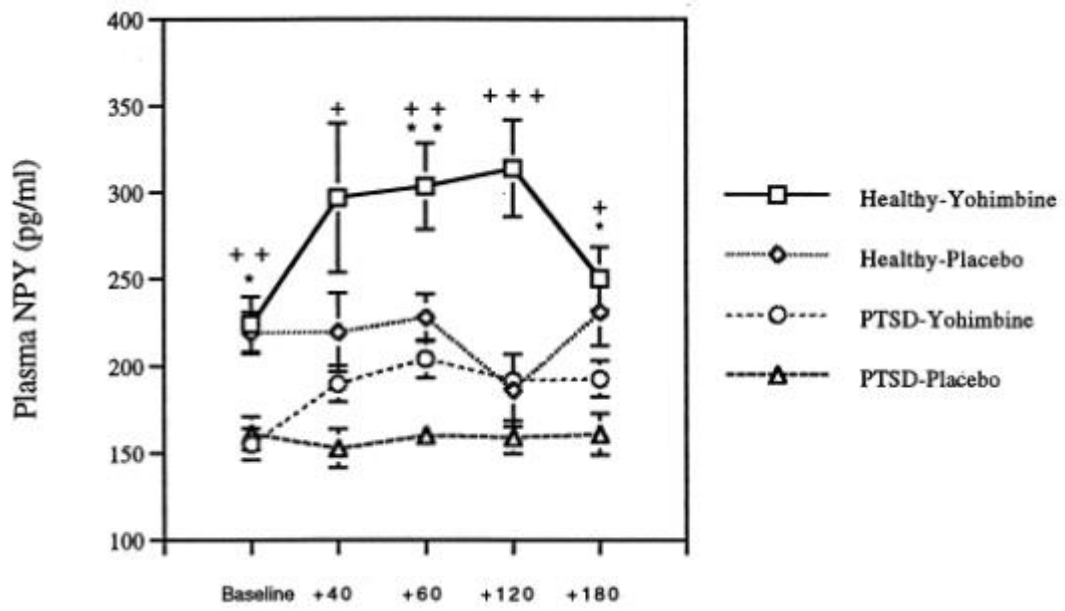


Figure N°5 : Etude de la concentration sérique de NPY selon le temps chez différents sujets

II. Epidémiologie de l'ESPT

Les taux de prévalence d'Etat de Stress Post-Traumatique au cours de la vie diffèrent considérablement d'une étude à l'autre.

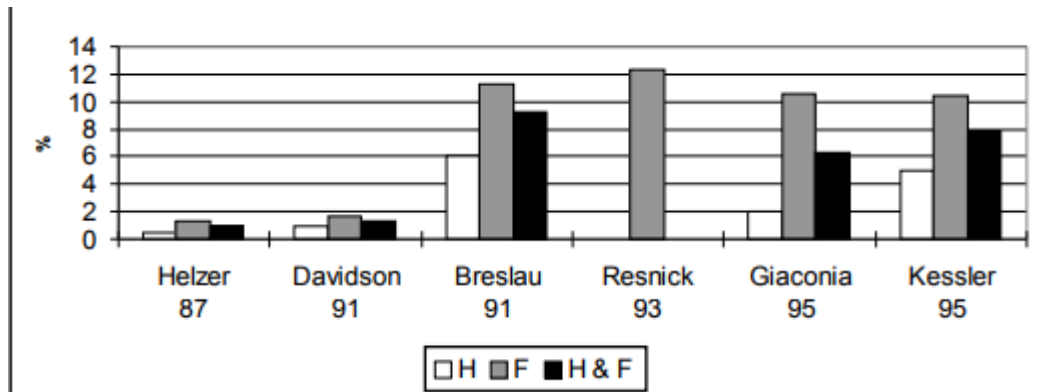


Figure N°6 : Prévalence d'Etat de Stress Post-traumatique rapportée selon plusieurs études

Kessler⁴⁹, dans une étude descriptive de grande échelle réalisée en 1995, dans le cadre de la National Comorbidity Survey, retrouvait une prévalence à vie estimée d'ESPT à 7.8% parmi un panel représentatif de la population de 5877 personnes âgées de 15 à 54 ans. La population était interrogée avec une version modifiée du DSM-III concernant l'ESPT. Les traumatismes les plus couramment rapportés étaient l'exposition au combat et les agressions sexuelles.

Une étude de 2003 de la National Comorbidity Survey Replication⁵⁰ a étudié la prévalence à vie des pathologies psychiatriques du DSM IV parmi 9282 sujets majeurs anglophones. Une prévalence à vie d'ESPT de 6.8% fut objectivée avec un pic de prévalence à vie de 9.2% dans le sous-groupe de patients âgés de 45 à 59 ans.

Vaiva et ses collègues⁹³ ont étudié en France métropolitaine la prévalence des troubles psychotraumatiques dans le mois écoulé. D'après l'enquête « Santé mentale en population générale » menée entre 1999 et 2003, parmi plus de 36000 personnes, le taux de prévalence de PTSD serait de 0.7%.

Ce taux de prévalence est à rapprocher de celui observé par l'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders), qui a examiné l'importance des événements traumatiques et leur impact sur le risque de développement ultérieur de stress post-traumatique, parmi un panel de 21 425 adultes de 6 pays européens (Espagne, Italie, Allemagne, Pays-Bas, Belgique et France).

Carmassi et Dell'Osso¹³, en reprenant ces données parmi les sujets italiens, retrouvent un taux prévalence d'ESPT sur 12 mois estimée à 0.7%

A. Epidémiologie en population militaire

1) Risque d'ESPT en population militaire

Les conflits récents en Afghanistan et en Iraq, impliquant une population militaire nombreuse sur des durées soutenues, ont permis d'affiner les données épidémiologiques concernant l'impact des troubles psychiatriques sur les forces combattantes.

Dans une revue de la littérature, Lindsey et ses collègues ont ainsi analysé les études faisant l'objet de prévalence d'ESPT chez les militaires aux antécédents de déploiement en Afghanistan et en Iraq. La prévalence estimée de l'ESPT pour les forces militaires déployées en Afghanistan est de 7.1% (IC à 95% = 4.8-9.6%). La prévalence estimée de l'ESPT pour les forces militaires déployées en Iraq est de 12.9% (IC à 95% = 8.2-12.7%).

L'analyse en sous-groupe parmi les personnels militaires appartenant à des compagnies de combat objective une prévalence d'ESPT à 12.4% (IC à 95% = 10.9-13.9%), bien supérieure à celle estimée pour le personnel de soutien, à 4.9% (IC à 95% = 1.4-8.4%).

En stratifiant selon le corps d'armée d'appartenance, les auteurs objectivent des disparités de prévalence d'ESPT. La prévalence estimée d'ESPT du personnel de l'armée de l'air déployé est bien inférieure, à 2.6% (IC 95% = 1.6-3.4%).

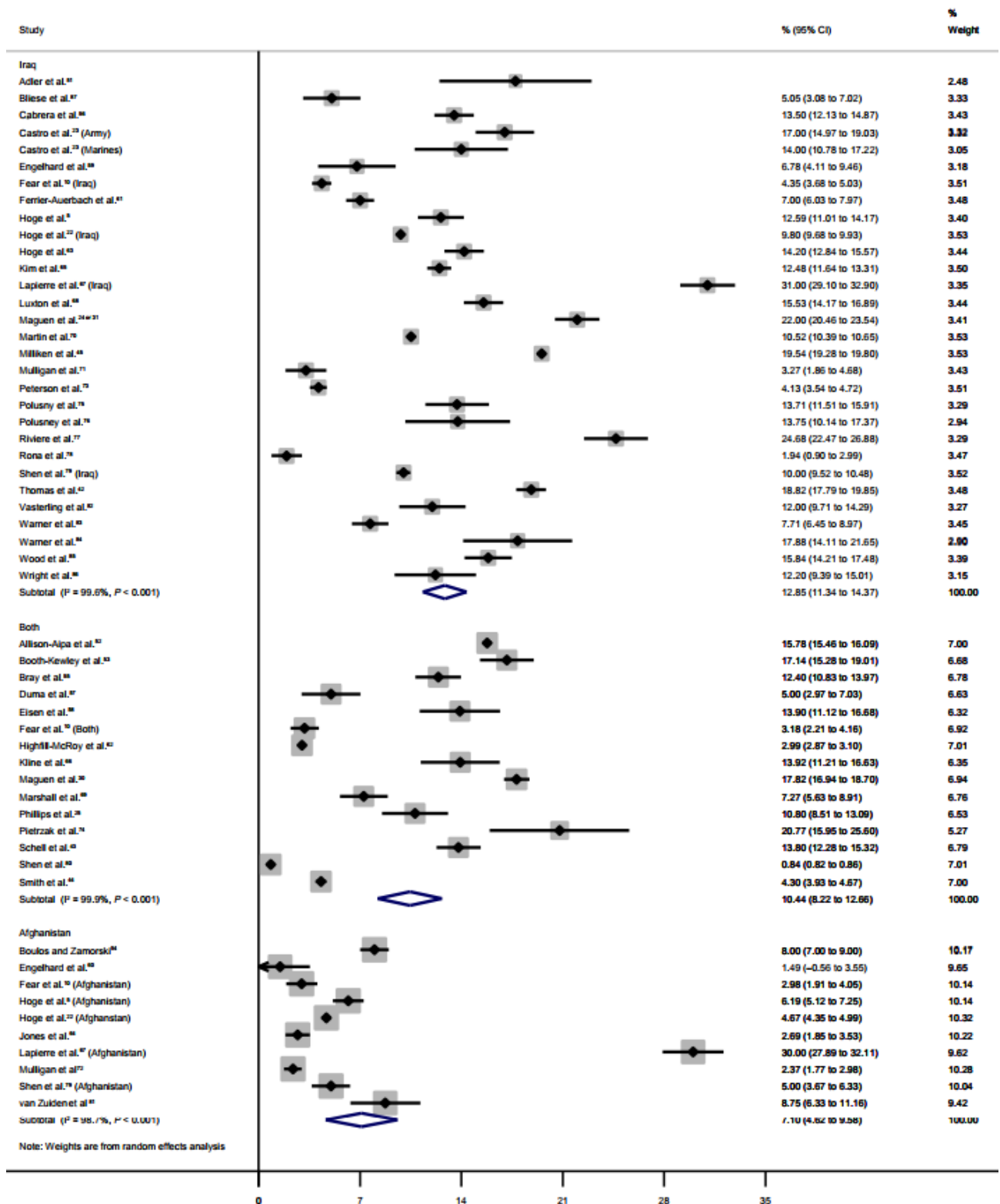


Tableau N1 : Panel des études s'intéressant à la prévalence d'ESPT parmi les militaires américains déployés dans les conflits d'Afghanistan et d'Irak

Ces valeurs de prévalence sont à confronter à celles objectivées à celle des forces de défense Australienne.

Charles et ses collègues¹⁵, en se basant sur un recueil de plus de 500 000 sujets consultations, d'avril 2009 à juin 2014, ont estimé une prévalence d'ESPT parmi les vétérans masculins âgés de 18 à 54 ans de 8.9 %, taux significativement supérieur à la prévalence d'ESPT des non-vétérans estimée à 0.3%.

Des tendances similaires ont été retrouvées pour les vétérans masculins âgés de 55 à 74 ans avec une prévalence d'ESPT à 4.5% comparé à 0.1% pour les non-vétérans.

2) Risque d'ESPT selon le sexe

La proportion du personnel féminin s'est accrue depuis la fin de la conscription, atteignant jusqu'à 15% du personnel des forces armées américaines, et jusqu'à 10 % du personnel déployé.

Service Branch	Total Service Size, no.	Women	
		No.	%
Army	565,463	76,694	13.6
Marine Corps	201,157	13,677	6.8
Navy	325,123	53,385	16.4
Air Force	333,370	63,552	19.1
Coast Guard	43,251	6,790	14.5
Total	1,468,364	214,098	14.6

Tableau N°2 : Nombre de personnel féminin faisant partie des forces opérationnelles américaines, état des lieux des septembre 2011

Lors d'une analyse de 2013, Crum-Cianflone et Jacobson²¹ s'intéressèrent aux différences d'ESPT des forces déployées durant les conflits d'Iraq et d'Afghanistan.

L'analyse des résultats des 18 revues incluses dans l'étude objectiva des résultats mitigés.

Deux études issues de la base de donnée de la US Millenium Cohort Study objectiva que le personnel féminin présentait un Odds Ratio supérieur au personnel masculin dans la survenue d'ESPT (Armée de Terre : OR = 1.70, Armée de l'Air : OR = 2.00, Marine : OR = 1.73, $p < 0.05$)

Toutefois, 3 études de la Veteran Administration, réalisées à partir des données médicales de VA Centers mit en évidence que le personnel féminin présentait un Odds Ratio significativement inférieur de présenter un ESPT par rapport au personnel masculin (OR = 0.53, IC à 95% = 0.35-0.79)

B. Epidémiologie en population civile

1) Risque d'ESPT stratifié selon le type de traumatisme

Breslau et ses collègues⁹ se sont intéressés à l'étude d'un panel de la population de Détroit, avec pour objectif l'analyse de traumatismes rapportés et la survenue d'ESPT. Près de 90% des sujets ont rapporté la survenue d'au moins un épisode traumatique dans leur vie, avec 60 % de l'échantillon ayant rapporté la perte brutale et inattendue d'un être cher.

	Distribution of Random Traumas, No. (%) Exposed	Conditional Risk of PTSD Across Specific Traumas, % PTSD (SE)	% (SE) of PTSD Cases Due to Specific Traumas
Assaultive violence	286 (17.5)	20.9 (3.4)	39.5 (5.5)
Military combat	8 (0.6)	0 (0.0)	0.0 (0.0)
Rape	32 (1.8)	49.0 (12.2)	9.5 (2.9)
Held captive/tortured/kidnapped	7 (0.5)	53.8 (23.4)	2.6 (2.0)
Shot/stabbed	21 (1.8)	15.4 (13.7)	3.0 (2.9)
Sexual assault other than rape	27 (2.0)	23.7 (10.8)	5.0 (2.5)
Mugged/threatened with weapon	138 (7.0)	8.0 (3.7)	6.1 (2.9)
Badly beaten up	53 (3.9)	31.9 (8.6)	13.3 (3.8)
Other injury or shock	633 (34.0)	6.1 (1.4)	22.5 (4.6)
Serious car crash	168 (8.2)	2.3 (1.3)	2.0 (1.1)
Other serious accident	87 (4.8)	16.8 (6.2)	8.6 (3.4)
Natural disaster	109 (6.0)	3.8 (3.0)	2.4 (1.9)
Life-threatening illness	23 (1.4)	1.1 (0.9)	0.2 (0.1)
Child's life-threatening illness	18 (0.8)	10.4 (9.8)	0.9 (0.9)
Witnessed killing/serious injury	183 (10.4)	7.3 (2.5)	8.3 (2.8)
Discovering dead body	45 (2.4)	0.2 (0.2)	0.1 (0.1)
Learning about others	564 (28.4)	2.2 (0.7)	6.9 (2.2)
Close relative raped	186 (9.6)	3.6 (1.7)	3.8 (1.8)
Close relative attacked	61 (3.8)	4.6 (2.9)	1.9 (1.2)
Close relative car crash	249 (11.5)	0.9 (0.5)	1.1 (0.6)
Close relative other accident	68 (3.5)	0.4 (0.4)	0.2 (0.2)
Sudden unexpected death	474 (20.1)	14.3 (2.6)	31.1 (5.1)
Any trauma	1957 (100.0)	9.2 (1.0)	100.0 (...)

Tableau N°3 : Risque de développer un ESPT associé à un traumatisme spécifique, et proportion de cas d'ESPT découlant de ces différents traumatismes

La probabilité moyenne de développer un ESPT suite à un traumatisme a été estimée pour cet échantillon à 9.2% pour un sujet féminin et 6.2% pour un sujet masculin.

Toutefois, les auteurs mettent en avant de grandes disparités du risque conditionnel de développer un ESPT suite à un traumatisme. Une agression physique dans cette étude présentait un risque conditionnel estimé à 20.9%, à opposer à l'annonce d'un traumatisme vécue par une personne tierce, avec un risque conditionnel à 2.2%.

Frans Ö et ses collègues³³ s'attachèrent en 2005 à l'étude de l'exposition traumatique et du risque d'ESPT parmi un échantillonnage de 1824 sujets suédois.

Une prévalence globale de 5.6 % d'ESPT fut objectivée, évaluée par PCLS.

Le risque conditionnel de développer un ESPT suite à une exposition traumatique fut évaluée à 6.9%.

L'analyse par régression logistique du risque de présenter un ESPT selon le type de traumatisme mit en évidence que les épisodes traumatiques à type d'agressions physiques et/ou sexuelles présentaient l'Odds Ratio le plus important d'ESPT ultérieur.

Types	Estimate	Odds ratio	95% CI	P-value	% variance explained (cum.)
Covariates					
Gender	0.79	2.20	1.33–3.64	**	2.0
Ethnicity	0.40	1.49	0.80–2.79	NS	4.8
Significant predictors					
Robbery	0.84	2.31	1.40–3.80	***	21.5
Physical assault	0.99	2.68	1.55–4.65	***	
Sexual assault	1.61	5.02	2.87–8.87	****	
Tragic death	0.65	1.92	1.22–3.01	**	
War	0.79	2.21	1.08–4.52	*	
Traffic accident	-0.05	0.95	0.60–1.51	NS	

*P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001; ****P < 0.0001.
CI, confidence interval.

Tableau N° 4 : Analyse par régression logistique du risque d'ESPT selon le type d'évènement traumatique

2) Risque d'ESPT selon le sexe

Les études épidémiologiques objectivent de manière répétée que les sujets masculins et féminins diffèrent quand au risque de développer un ESPT selon l'exposition à un épisode traumatique.

Toutefois, il est à noter que les sujets féminins présentent un risque accru d'être exposés à un traumatisme, à savoir agressions sexuelles et attouchements sexuels, à haut risque d'ESPT ultérieur.

Tolin et Foa se sont intéressés au risque d'ESPT selon le genre dans une méta-analyse en 2006. Concernant la prévalence d'ESPT, l'analyse de 40 études a mis en évidence un Odds Ratio de 1.98 pour un sujet féminin de remplir les critères diagnostiques d'ESPT par rapport à un sujet masculin.

Sex Differences in the Prevalence of PTSD

Analysis	k	OR	95% CI	p	FSN ^a
All samples	52	1.98	1.76–2.22	<.001	3,883
Sample not selected for PTE	39	1.89	1.66–2.15	<.001	1,871
PTE survivors	9	2.51	1.74–3.62	<.001	188
Lifetime	21	2.27	1.88–2.74	<.001	913
Current	31	1.79	1.54–2.08	<.001	1,004
Adults	27	1.85	1.61–2.14	<.001	1,082
Adolescents and children	21	2.30	1.80–2.93	<.001	576
Interview	32	2.11	1.82–2.45	<.001	1,990
Questionnaire	16	1.64	1.34–2.03	<.001	147
PTSD assessment did not reference a specific PTE	29	1.80	1.56–2.08	<.001	827
PTSD assessment referenced a specific PTE	3	4.08	1.64–10.17	.003	29
PTSD assessment referenced the "worst ever" PTE	16	2.06	1.66–2.55	<.001	508
Specific or "worst ever" PTE	19	2.23	1.80–2.77	<.001	792
Epidemiological sample	26	2.22	1.88–2.62	<.001	1,325
Convenience sample	22	1.71	1.43–2.06	<.001	418
Prisoner/homeless	6	2.16	1.81–2.56	<.001	117
Not prisoner/homeless	42	1.95	1.69–2.26	<.001	2,136

Note. OR values greater than 1.0 indicate a greater probability of PTSD among female participants than among male participants. k = number of studies; OR = mean DerSimonian-Laird odds ratio; CI = confidence interval; FSN = fail-safe N; PTE = potentially traumatic event; PTSD = posttraumatic stress disorder.

^a All FSNs were robust against the file-drawer effect (FSN > 5k + 10).

Tableau N°5 : Différence selon le sexe dans la prévalence d'ESPT

L'analyse du risque d'être exposé à un évènement traumatique a mis en évidence que les sujets masculins étaient plus susceptibles de rapporter une exposition à un évènement traumatique.

Un Odds ratio de 0.77 (IC 95% = 0.652-0.91) a été ainsi calculé, toutes catégories d'évènements traumatiques confondus, pour un sujet féminin d'être exposé à un évènement traumatique par rapport à un sujet masculin.

Néanmoins, une méta-analyse de 41 études portant sur les agressions sexuelles a mis en évidence que les sujets féminins étaient significativement plus exposés à ce traumatisme que les sujets masculins (OR = 5.99, IC 95% = 4.42-8.93).

La comparaison du risque de développer un ESPT suite à une agression sexuelle à l'âge adulte n'a pas objectivé de différence significative selon le sexe de la victime (OR= 1.10 IC 95% = 0.4-2.59), mais ce résultat est à tempérer en fonction du peu de données disponibles.

La comparaison de 35 études portant sur les antécédents d'attouchements sexuels durant l'enfance a montré que les sujets féminins étaient significativement plus exposés que les sujets masculins (OR = 2.66, IC 95% ; 2.05-3.44).

L'analyse de 7 études portant sur la prévalence d'ESPT suite à un antécédent d'attouchement sexuel dans l'enfance n'a pas souligné de différence significative selon le sexe de la victime (OR = 1.71, IC 95% = 0.91-3.21)

Concernant les accidents de la voie publique, il a été mis en évidence que les sujets féminins présentaient une prévalence d'ESPT significativement supérieure aux sujets masculins (OR = 1.81, IC à 95% = 1.51- 2.17)

4 études portant sur la sévérité de l'ESPT consécutifs à un accident de la voie publique objectivèrent une symptomatologie significativement plus marquée parmi les sujets masculins (d = 0.29 IC à 95% = 0.12-0.47).

L'analyse du risque de présenter un ESPT suite à une agression physique à caractère non sexuel a objectivé un risque significativement plus élevé pour les sujets féminins (4.11, IC à 95% = 2.37-7.13)

Les 6 études portant sur la sévérité de l'ESPT ont souligné une symptomatologie plus marquée pour les sujets féminins (d =0.30, IC à 95% = 0.03-0.57).

III. L'ESPT

A. Définition

L'état de stress post traumatique est défini comme un trouble qui « constitue une réponse différée ou prolongée à une situation ou à un évènement stressant, exceptionnellement menaçant et qui provoque des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus » (CIM 10, OMS)

L'évènement traumatisant étant décrit comme un critère diagnostique à part entière dans le DSM-5 :

- Critère A :

La personne a été exposée à la mort ou à une menace de mort, à des blessures ou à une menace de blessures graves, ou à une agression ou à une menace d'agression sexuelle et répondant au moins à un des critères suivants :

- Exposition directe
- Témoin direct
- Indirectement en l'apprenant d'un parent ou d'un ami proche exposé au traumatisme (si l'évènement implique une mort ou une menace de mort, il doit être violent ou accidentel)
- Une exposition indirecte mais extrême ou répétée

- Critère B : les symptômes d'intrusion

Un évènement traumatique est revécu de manière persistante selon au moins une des formes suivantes :

- Des souvenirs du traumatisme récurrents, involontaires et intrusifs
- Des cauchemars
- Des réactions dissociatives, comme des reviviscences
- Une détresse intense ou prolongée après l'exposition à des rappels du traumatisme
- Une réactivité physiologique marquée après l'exposition à un stimulus lié au trauma

- Critère C : l'évitement

L'individu fait un effort persistant pour éviter tous les stimuli liés au traumatisme, induits soit par des pensées ou des sensations liées au trauma, soit par un rappel externe du traumatisme tel que des personnes, des lieux, des conversations, des activités, des objets ou certaines situations.

- Critère D : Des altérations de la cognition et de l'humeur :

Ces altérations ont commencé ou ont été aggravées après le traumatisme. Deux critères parmi les suivants sont nécessaires pour répondre à ce symptôme :

- Incapacité à se rappeler d'une des caractéristiques clés de l'évènement traumatique
- Des croyances persistantes négatives et des attentes à propos de soi ou du monde
- Une responsabilité déformée et persistante à propos de soi ou des autres sur ce qui a provoqué l'évènement traumatisant ou des conséquences qui en ont résulté
- Des émotions négatives persistantes liées au traumatisme telles que la peur, un sentiment d'horreur, la colère, la culpabilité ou la honte
- Une diminution marquée de l'intérêt pour des activités autrefois pratiquées
- Un sentiment de détachement, d'éloignement des autres
- Un émoussement des affects

- Critère E : Des altérations de l'éveil et de la réactivité :

Ces altérations ont commencé ou se sont aggravées après le traumatisme. Deux critères parmi les suivants sont nécessaires pour répondre à ce symptôme :

- Un comportement irritable ou agressif
- Un comportement autodestructeur ou téméraire
- Une hyper-vigilance
- Une réponse de sursaut exagérée
- Des problèmes de concentration
- Des troubles du sommeil

- Critère F : la durée de la symptomatologie

Les symptômes doivent persister pendant plus de 1 mois.

- Critère G : le retentissement fonctionnel

La symptomatologie doit induire une détresse significative ainsi qu'une altération fonctionnelle professionnelle et/ou sociale

B. Temporalité des troubles traumatiques

La temporalité du développement de l'état de stress post traumatique est classiquement décrite en trois phases successives :

- L'exposition à l'évènement traumatique, marquée ou non par une dissociation péri-traumatique ou une réaction d'effroi. Un état de stress aigu peut se manifester, caractérisé par des symptômes d'hyper vigilance, susceptibles de se chroniciser.
- Une phase de latence pauci-symptomatique, composée de symptômes aspécifiques tels que troubles du comportement, du caractère, du sommeil, développement de conduites addictives.
- L'Etat de Stress Post-traumatique



Figure N°7 : Evolution temporelle schématique du traumatisme à l'ESPT

Crocq et Chidiac¹⁷, dans l'analyse du concept de psychotraumatisme, différencient dans le syndrome psychotraumatique immédiat, les réactions immédiates adaptatives et les réactions inadaptées, dites de stress dépassé, pouvant se manifester par des réactions de sidération, d'agitation, de panique ou encore d'activité d'automate.

Certaines manifestations immédiates peuvent également être franchement pathologiques, dans le registre *névropathique* et *psychotique*, notamment parmi des personnes prédisposées, porteurs d'une autre pathologie psychiatrique.

S'ensuit une période post-immédiate, classiquement décrite du 2^{ème} au 30^{ème} jour, caractérisée soit par un amendement progressif de la symptomatologie neurovégétative et de déréalisation ou par une persistance de l'obsession du sujet par le souvenir de l'évènement jugé traumatique. Dans cette hypothèse, une nouvelle symptomatologie se développe caractérisée par les reviviscences, les troubles du sommeil, un trouble anxieux, présageant d'une pathologie psychotraumatique durable.

C. Principes de prise en charge

1) Reconnaître et dépister

L'analyse de la réaction post-immédiate est primordiale, à la recherche d'éléments pouvant faire évoquer une phase de latence d'une névrose traumatique ultérieure, décrite par

Charcot¹⁴, comme « une période de préparation, d'incubation, de méditation, de contemplation ou de rumination ».

Ainsi, les éléments de dissociation péritraumatique et d'hypervigilance constituent des signaux d'alarme. L'existence d'une blessure physique, de son intensité et de la répétition d'expositions aux facteurs traumatiques, des contextes socio-professionnels particuliers, sont à considérer comme facteurs de risque d'évolution défavorable.

Une visite médicale idéalement réalisée à 3 mois de l'évènement traumatique permettra la recherche d'une modification des relations sociales, familiales ou professionnelles.

2) Le diagnostic :

Outre la mise en évidence des critères diagnostics d'hypervigilance, d'évitement et de retentissement sur la vie socio-professionnelle, l'analyse du terrain sous-jacent et des comorbidités permet de mieux explorer cette pathologie.

Le recours dans ce cadre à des questionnaires standardisés, tels que le PCLS, est utile, tant sur le plan diagnostic immédiat, que dans la prise en charge globale du patient.

3) La première réponse thérapeutique

Dans la mesure du possible, une prise en charge de proximité est à privilégier. L'introduction d'une thérapeutique médicamenteuse en première intention ne doit pas être systématique, et peut s'axer initialement sur les symptômes cibles initiaux que sont les troubles du sommeil et les manifestations de l'hypervigilance.

Un suivi psychothérapeutique est à envisager dès le début de la prise en charge.

L'efficacité des mesures visant à limiter les symptômes cibles de l'ESPT impose une réévaluation régulière.

Un recours à un avis spécialisé est à discuter selon l'intensité de la symptomatologie, la volonté du patient, et l'efficacité de cette première réponse.

IV. Troubles du sommeil dans l'ESPT

Les troubles du sommeil avec cauchemars récurrents et difficultés d'endormissement ont longtemps été considérés comme l'un des symptômes majeurs de l'ESPT.

Ross et ses collègues ont ainsi décrit en 1989 le syndrome de reviviscence nocturne, des flashbacks dans le cadre de l'ESPT, suggérant que l'ESPT puisse être fondamentalement un trouble du sommeil paradoxal, ou sommeil « REM » (Rapid Eye Movement).

Les cauchemars sont principalement un phénomène du sommeil REM, mais ont également été objectivé chez les patients atteints d'ESPT dans des phases de sommeil « NREM » (Non Rapid Eye Movement) ⁹⁶

Parmi les autres manifestations nocturnes de l'ESPT, l'insomnie, des cauchemars non liés au traumatisme, la multiplication de mouvements pendant les rêves ainsi que les réveils nocturnes fréquents, sont couramment rapportées ^{38,53}.

L'association entre troubles du sommeil et ESPT a été étudiée dans de nombreuses études. Giosan et ses collègues ⁴¹, en réalisant une étude prospective sur 2453 sujets impliqués dans les travaux de déblaiement sur le site du World Trade Center, objectiva une corrélation entre la sévérité de l'ESPT, l'intensité des troubles du sommeil et le retentissement fonctionnel.

A. Troubles rapportés du sommeil dans l'ESPT

1) Les rêves post-traumatiques

Les troubles du sommeil chez les sujets présentant un ESPT ont été étudiés par Wittman et ses collègues, objectivant une plainte de cauchemars post-traumatiques chez près de 70% des sujets ^{99,54}. La fréquence moyenne de cauchemars a été estimée à plus de 5 par semaine. L'évolution des cauchemars chez un individu, sur le plan de la durée et de la fréquence, semblerait être corrélée à l'évolution de l'ESPT.

A l'inverse des cauchemars idiopathiques, la présence de cauchemars post-traumatiques a été mise en évidence dans toutes les phases du sommeil ⁹⁶.

Dans sa forme typique, le rêve reproduit à l'identique avec la même intensité l'évènement traumatique.

Barrois, en s'intéressant aux névroses traumatiques, a discriminé 4 types de rêves :

- Les terreurs nocturnes, avec au réveil, un état anxieux marqué
- Les cauchemars typiques reproduisant l'évènement traumatique
- Les cauchemars présentant un contenu psychique plus élaboré
- Les rêves décrits comme normaux

Mellman⁶³, lors du suivi de patients traumatisés atteints de troubles du sommeil ayant été admis dans des Trauma Center, observa une corrélation significative entre la présence de rêves reproduisant l'évènement traumatique et la sévérité ultérieure de l'ESPT.

2) Difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil

De nombreuses études mettent en valeur la plainte de sujets atteints d'ESPT éprouvant des difficultés d'endormissement et des réveils fréquents. Ainsi, De Mol²⁹, dans une étude portant sur des sujets souffrants d'ESPT à la suite d'une agression compare ces troubles du sommeil et les symptômes décrits par rapport à un groupe témoin.

	PTSD (%)	Court terme (%)	Long terme (%)	Groupe témoin (%)	χ^2 PTSD groupe témoin	χ^2 court et long terme	χ^2 court terme groupe témoin	χ^2 long terme groupe témoin
Souvenirs traumatiques	75	85	69	43	$p < 0,05$	-	$p < 0,05$	-
Difficultés d'endormissement	58	100	38	40	-	$p < 0,01$	$p < 0,01$	-
Anxiété	50	38	56	30	-	-	-	-
Peur d'être à nouveau agressé	46	38	50	3	$p < 0,01$	-	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Réactivité physiologique	38	25	44	13	$p < 0,05$	-	-	$p < 0,05$
Détresse psychique	33	25	38	16	-	-	-	-
Agitation	29	50	19	20	-	-	-	-
Conduites compulsives	25	12	31	30	-	-	-	-
Évitement de pensées	25	38	19	43	-	-	-	-
Sentiment de détachement par rapport à autrui	21	38	12	46	$p < 0,05$	-	-	$p < 0,05$

Tableau N°6 : Comparaison des troubles d'initiation du sommeil chez des sujets atteints d'ESPT par rapport à un groupe témoin

Parallèlement, les sujets présentant un ESPT décrivent de manière accrue des troubles du maintien du sommeil, avec entre autres, une hypersensibilité au bruit, à la lumière, un sentiment de panique.

B. Troubles objectivés du sommeil dans l'ESPT

1) Objectivation par polysomnographie

Malgré les plaintes subjectives récurrentes de troubles de sommeil parmi les patients atteints d'ESPT, les résultats des études du sommeil par polysomnographie sont mitigés.

Woodward et ses collègues¹⁰⁰, lors d'une étude prospective polysomnographique parmi 63 vétérans du Vietnam traités pour un ESPT, mirent en évidence que des durées de réveils significativement plus élevées étaient observées après la survenue de rêves liés au traumatisme.

En revanche, Breslau¹⁰ ne put objectiver de différence significative de troubles du sommeil entre le groupe de sujets atteints d'ESPT et un groupe contrôle, lors d'un suivi polysomnographique de 292 sujets.

Germain et ses collègues³⁹ s'attachèrent à différencier les troubles du sommeil mesurés par polysomnographie de sujets présentant des rêves traumatiques chez des sujets atteints d'ESPT, des rêves idiopathiques chez des sujets non atteints d'ESPT, ainsi que des rêves d'un groupe contrôle.

Les sujets atteints d'ESPT et souffrant de cauchemars post-traumatiques présentaient une augmentation significative de réveils nocturnes par rapport aux patients non ESPT présentant des rêves idiopathiques et par rapport aux sujets contrôles.

Group	N	TST (min)	(min) Sleep latency	% stages 3-4	Awakenings (n) % sleep	% sleep efficiency
Lavie, Israel	64	328	25	23	12	80
Controls	49	345	16	19	6	89
Mellman, Miami	34	339	26	15	15	85
Controls	18	348	26	15	7	88
Ross, Philadelphia	11	378	21	7	6	89
Controls	8	410	10	11	6	93
Woodward, Palo Alto	87	~330	~8	~9		~90
Controls	14	~320	~8	~14		~91
Hurwitz, Minneapolis	18	~397	~13	~13	14	18
Controls	10	~403	~10	~13	15	15
Gillin, San Diego	14	~370	~13	~6		~90
Depressed controls	15	~318	~38	~8		~82
Normal controls	12	~309	~16	~10		~85

Tableau N°7 : Résumé des caractéristiques générales du sommeil objectivées dans différentes études entre patients atteints d'ESPT et sujets contrôles.

Pillar et ses collègues⁷², dans une revue systématique portant sur l'objectivation des troubles du sommeil de sujets ESPT par polysomnographie, ont suggéré que l'Etat de Stress Post-Traumatique seul ne modifierait pas de manière prononcée l'architecture du sommeil. Les recueils polysomnographiques ont montré des perturbations dans le sommeil des sujets atteints d'ESPT mais sans différence significative avec le groupe contrôle.

2) Objectivation par actigraphie

L'actigraphie est un micro-ordinateur attaché au poignet du sujet, comprenant un accéléromètre piézoélectrique, traduisant les mouvements du poignet en signal électrique. L'analyse de ces données est validée pour discriminer un état de réveil d'un état de sommeil. Cette miniaturisation du dispositif de mesure permet également un recueil des données au domicile du patient, sur une durée de plusieurs nuits, avec une intrusion minimale dans la vie du sujet. Toutefois, ce type de mesure ne permet pas la détection d'anomalies de phases spécifiques du sommeil, de perturbations du sommeil « REM » par exemple.

Dagan et ses collègues²² ont réalisé une étude du sommeil par actigraphie au domicile parmi 16 sujets atteints d'ESPT, comparés à 11 sujets sains. Ils ne mirent pas en évidence de différence significative concernant la durée totale de sommeil et l'efficacité du sommeil. Aucune corrélation entre le ressenti subjectif du sommeil du patient et les données actigraphiques ne put être objectivée.

Cette absence de différence significative dans les mesures actigraphiques entre sujets atteints d'ESPT et sujets sains fut corroborée par Klein⁵². Ce dernier s'intéressa à la concordance de plaintes subjectives de troubles du sommeil et d'une objectivation par actigraphie chez des survivants d'accidents de la voie publique dans une étude prospective avec un suivi de 1 an.

Toutefois, Calhoun¹², lors de son étude des troubles du sommeil parmi des sujets féminins atteints d'ESPT, comparées à des sujets sains, objectiva une différence significative des mesures recueillies par actigraphie sur 3 nuits. Le groupe ESPT présentera un sommeil de moindre efficacité, une latence entre temps d'éveil et endormissement plus élevée, ainsi que des phases de sommeil plus agitées.

C. Modèle neuro-anatomique des troubles du sommeil liés à un ESPT

Les études de neuro-imagerie chez le sujet sain sont en faveur de schémas d'activation neuronaux spécifiques liés au sommeil REM et NREM.

Ainsi, lors du sommeil NREM, une réduction du métabolisme glucidique cérébral a été objectivée par rapport à l'état d'éveil, notamment au niveau pontique et thalamique. De même, une augmentation de l'activité neuronale est observée en regard des zones pontiques dorsales ainsi que du cerveau antérieur.

Durant le sommeil REM, en revanche, le métabolisme cérébral est augmenté par rapport au NREM, avec une augmentation du débit sanguin au niveau amygdalien et paralimbique antérieur.

L'effet du conditionnement à un stimulus stressant a fait l'objet de plusieurs travaux. Sur le modèle murin, ce conditionnement augmente la latence du sommeil REM, décroît la durée du sommeil REM et de ses périodes. A l'inverse, un conditionnement à une sensation de sécurité est associé à une augmentation du pourcentage de sommeil REM.

Bien que peu de travaux aient exploré les corrélations neurobiologiques des effets de conditionnement à la peur chez le sujet humain, le rôle amygdalien et celui du cortex préfrontal sont mis en avant. Une hyperactivation amygdalienne et/ou une anomalie de l'activité du cortex préfrontal pourraient influencer sur la régulation du sommeil REM et NREM chez le sujet atteint d'un ESPT.

Germain et ses collègues³⁷, dans une revue des mécanismes des troubles du sommeil liés à un ESPT, suggèrent que le sommeil REM amplifie les altérations d'activité amygdaliennes ainsi que du cortex préfrontal médial. Cette dualité d'hyperactivation amygdalienne et de diminution de la réponse du cortex préfrontal caractériserait ainsi le sommeil REM d'un sujet atteint d'ESPT par rapport à un sujet sain.

De même, ces altérations, lors du sommeil NREM, contribueraient à une élévation de l'activité cérébrale, avec notamment une stimulation des zones liées à l'éveil et une inhibition des zones liées à l'endormissement.

Plusieurs études se sont intéressées à l'analyse structurelle cérébrale chez les sujets atteints d'ESPT.

O'Doherty et ses collègues⁶⁷, dans une méta-analyse, ont revu les travaux concernant les régions cérébrales en lien avec l'ESPT, à savoir l'amygdale, l'hippocampe ainsi que le cortex cingulaire antérieur. Ces régions cérébrales seraient impliquées dans le dysfonctionnement du réseau de saillance et du réseau de mode par défaut⁴⁶. Le dysfonctionnement du réseau saillant, impliqué dans la régulation des événements marquants et dans la réponse comportementale, engendrerait des difficultés de traitement émotionnel lors de la survenue d'évènements stressants.

Le réseau du mode par défaut, quand à lui, est lié à la planification et la recollection mémorielle. Son dysfonctionnement est relié à des symptômes de dissociation et des troubles de la mémoire.

En reprenant 44 études sur les modifications volumétriques en lien avec l'ESPT, une réduction de volume hippocampique a été objectivée. Les résultats concernant les modifications de volume amygdaliens sont plus mitigés, avec une absence de différence significative entre les sujets atteints d'ESPT et les sujets contrôles confrontés à un événement traumatique. Cependant, comparé aux sujets sains, une réduction du volume amygdalien a été mise en évidence.

D. Mise en relation avec d'autres modèles de troubles du sommeil

Bien que mitigés en ce qui concerne les altérations exactes du sommeil liées à un ESPT, ces résultats contrastent avec ceux objectivés chez le sujet dépressif et chez le sujet schizophrène.

Pillai et ses collègues⁷¹, dans une méta-analyse s'intéressant aux tracés EEG chez le sujet dépressif, objectivent une augmentation de la densité du sommeil REM, une diminution du sommeil lent ainsi qu'une diminution de la latence du sommeil REM.

Cette diminution de latence du sommeil REM était initialement décrite comme un des marqueurs EEG clés des troubles du sommeil liés à un trouble dépressif majeur. Toutefois, plusieurs études sur le sujet atteint de schizophrénie objectivent cette même anomalie.

La désinhibition du sommeil REM, caractérisée par la diminution de sa latence et l'augmentation de sa densité, a été reliée à un dysfonctionnement du système cholinergique, soit par une hyperactivité sécrétrice, soit par une hypersensibilité des récepteurs muscariniques cholinergiques.

Riemann et ses collègues⁸¹, lors d'un test d'induction cholinergique du sommeil REM, ont administré du RS 86, un agoniste muscarinique, chez des sujets atteints de troubles dépressifs majeurs ou atteints de schizophrénie, ainsi qu'à un groupe contrôle. La diminution la plus marquée de la latence du sommeil REM a été observée chez les sujets dépressifs, mais était également significative chez les sujets atteints de schizophrénie.

Des résultats similaires ont été observés par Gillin⁴⁰, dans l'étude de l'induction du sommeil REM avec de l'arecoline, un agoniste des récepteurs muscariniques.

V. Thérapeutiques non pharmacologiques dans le traitement de l'ESPT

L'importance de la prise en charge de l'ESPT par des thérapies psychologiques est reconnue depuis la réintroduction nosologique de cette pathologie dans le DSM III.

Plusieurs types de thérapies psychologiques existent, comprenant la thérapie par exposition, la thérapie cognitive, ainsi que la thérapie de désensibilisation par mouvement oculaire.

A. Eye movement desensibilization and reprocessing (EMDR)

Introduite en 1989 par Shapiro, l'EMDR est une psychothérapie empirique validée dans le traitement des séquelles de traumatismes psychologiques et autres expériences de vie négatives, reposant sur les mouvements oculaires.

L'EMDR consiste en un traitement de 8 phases dans un protocole de soins standardisé incluant anamnèse, préparation du patient, formulation des objectifs, désensibilisation, consolidation, scanning corporel, fermeture, et réévaluation. Lors de la phase de désensibilisation, le patient est invité à identifier une image représentative d'une mémoire traumatique, à évaluer le ressenti émotionnel associé à cette image, ainsi que sa traduction somatique. Une évaluation du degré de détresse associée à cette image, sur une échelle subjective, est graduée de 0 à 10. Le patient doit alors réaliser une série de mouvements oculaires rapides horizontaux à une fréquence de 120 par minute. Outre les mouvements oculaires, une stimulation auditive ou sensorielle peut être réalisée.

Phase	Purpose	Procedures
History taking	Obtain background information Identify suitability for EMDR treatment Identify processing targets from events in client's life according to standardized three-pronged protocol	Standard history-taking questionnaires and diagnostic psychometrics Review of selection criteria Questions and techniques to identify 1) past events that have laid the groundwork for the pathology, 2) current triggers, and 3) future needs
Preparation	Prepare appropriate clients for EMDR processing of targets	Education regarding the symptom picture Metaphors and techniques that foster stabilization and a sense of personal control
Assessment	Access the target for EMDR processing by stimulating primary aspects of the memory	Elicit the image, negative belief currently held, desired positive belief, current emotion, and physical sensation and baseline measures
Desensitization	Process experiences toward an adaptive resolution (no distress)	Standardized protocols incorporating eye movements (taps or tones) that allow the spontaneous emergence of insights, emotions, physical sensations, and other memories
Installation	Increase connections to positive cognitive networks	Enhance the validity of the desired positive belief and fully integrate the positive effects within the memory network
Body Scan	Complete processing of any residual disturbance associated with the target	Concentration on and processing of any residual physical sensations
Closure	Ensure client stability at the completion of an EMDR session and between sessions	Use of guided imagery or self-control techniques if needed Briefing regarding expectations and behavioral reports between sessions
Reassessment	Ensure maintenance of therapeutic outcomes and stability of client	Evaluation of treatment effects Evaluation of integration within larger social system

Tableau N°8 : Récapitulatif des phases clés de l'EMDR

B. La thérapie par exposition

Les méthodes des thérapies par exposition partagent le fait de confronter le patient à l'épisode traumatique. Bien que ce type de thérapies soit composé d'autres éléments thérapeutiques, tels que la psychoéducation ou l'entraînement à la relaxation, le phénomène d'exposition occupe une place centrale. L'exposition à l'évènement traumatique implique généralement une immersion progressive dans un environnement contrôlé. Cette exposition tend à faire prendre conscience au patient que les conséquences craintes d'un traumatisme ne se produiront pas.

Les études portant sur la thérapie par exposition suggèrent que l'ESPT, tout comme d'autres troubles de l'anxiété, reflètent une structure pathologique dans la transduction du signal de la peur, dans son interprétation et dans sa mémorisation. Cette structure mémorielle est activée par des informations reliées à l'évènement traumatique. La confrontation du patient à cet évènement traumatique permet une activation de la mémoire traumatique, occasionnant ainsi une opportunité pour intégrer des informations «correctrices» dans cette mémoire. Foa et ses collègues³² ont ainsi suggéré que l'activation du circuit impliqué dans le phénomène de peur lors de la ré-expérimentation de l'évènement traumatique favoriserait une amélioration symptomatique. Il est ainsi mis en avant que la répétition de cette ré-expérimentation permettrait une certaine accoutumance et diminuerait ainsi l'anxiété générée, et amenderait l'idée que la disparition de l'anxiété ne peut qu'être atteinte uniquement par des conduites d'évitement. De plus, un cadre apaisant dans le cadre de ces reviviscences répétées permettrait d'incrémenter des éléments évocateurs de sécurité dans cette mémoire traumatique.

C. La thérapie cognitive

Ehlers et Clark³¹ ont repris les théories d'autres auteurs suggérant que l'ESPT devient persistant lorsque l'individu intègre le traumatisme d'une manière erronée, induisant un sentiment de menace imminente et permanente. Cette menace proviendrait d'une évaluation excessivement négative du traumatisme et de ses séquelles ainsi qu'une distorsion de la mémoire autobiographique du traumatisme. De ce fait, un des objectifs de la thérapie cognitive dans le cadre du traitement de l'ESPT est la correction de cette évaluation excessive de l'épisode traumatique, des perturbations de la mémoire autobiographique, et la correction des stratégies comportementales et cognitives problématiques.

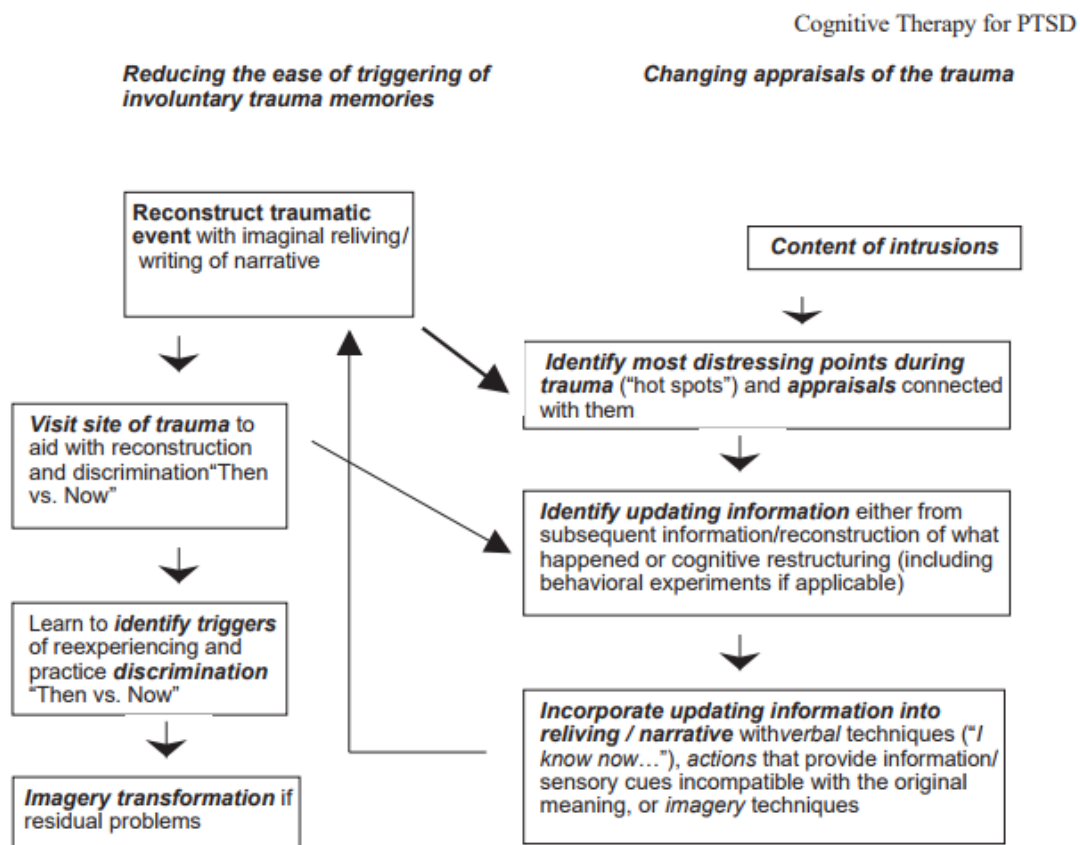


Figure N°8 : Procédures de la thérapie cognitive.

Ainsi, cette thérapie cognitive s'articule en 3 axes :

- Modification de l'évaluation excessive du traumatisme et de ses séquelles, avec évaluation initiale des moments clés, définis par des situations de grande détresse émotionnelle de l'épisode traumatique.
- Réduction des phénomènes de reviviscence par reformulation de l'épisode traumatique, et correction de sa perception erronée.
- Suppression des stratégies et comportements dysfonctionnels

VI. Pharmacologie dans l'ESPT

L'ESPT est une pathologie avec de multiples comorbidités et une tendance à la chronicisation, qui répond de manière lente aux différentes thérapeutiques, et peut perdurer chez de nombreux patients.

A. Les antidépresseurs

1) Inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine

a) L'ESPT non lié au combat

Plusieurs méta-analyses ainsi que des études contrôlées mettent en évidence la supériorité des inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine et des inhibiteurs de recapture sérotoninergique et adrénergique, comparés au placebo dans le cadre du traitement de l'ESPT.

Dans une méta-analyse Cochrane en 2006, Stein et ses collègues réévaluèrent 35 études contrôlées totalisant 4597 sujets. Dans 17 des études, la sévérité symptomatologique était diminuée de manière significative dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo. Les inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine présentaient les meilleurs résultats, parmi tous les groupes de symptômes définis par le DSM 4, ainsi que dans le traitement des comorbidités telles que les syndromes dépressifs. Il est à noter cependant la faible durée de suivi de ces études, aucune ne dépassant 14 semaines de suivi.

Marshall et ses collègues⁵⁹ entreprirent un essai randomisé en double aveugle contrôlé sous placebo, afin d'évaluer l'efficacité de la paroxétine dans le traitement de l'ESPT parmi 368 sujets. Son analyse mit en évidence une efficacité significativement supérieure de la paroxétine par rapport au placebo dans la diminution du score total CAPS-2, ainsi que dans l'ensemble des scores des sous-groupes de ré-expérimentation, des caractères d'évitement, et d'hypervigilance.

En 2005, Davidson et ses collègues²⁶ comparèrent les taux de récurrence de l'ESPT parmi 57 patients qui bénéficièrent initialement d'un traitement par fluoxétine pendant 6 mois. Une randomisation en aveugle leur attribua soit la poursuite du traitement par fluoxétine soit par placebo. Le taux de récurrence était de 22% dans le groupe fluoxétine contre 50 % dans le groupe placebo ($p = 0.02$). L'odds ratio pour le risque de récurrence sous placebo comparativement à la fluoxétine était de 3.5.

Stein et ses collègues⁸⁶ suivirent 395 sujets randomisés en double aveugle, un groupe bénéficiant d'un traitement par sertraline, de posologie adaptable (50-200mg/jour), l'autre groupe recevant un placebo. Après 12 semaines de suivi, la sertraline présentait une efficacité significative par rapport au placebo.

b) L'ESPT lié au combat

Friedman et ses collègues³⁴ conduirent une étude multi-centrique concernant la sertraline parmi 169 vétérans souffrant d'ESPT dans 10 centres médicaux des « Veterans Affairs ». Après une semaine de placebo, les patients furent randomisés, un groupe bénéficiant d'un traitement de sertraline à posologie flexible, l'autre groupe poursuivant la prise du placebo, durant 12 semaines. L'analyse de l'efficacité sur la diminution de la symptomatologie mesurée par le CAPS ne mit pas en évidence de différence significative entre la sertraline et le placebo.

En 2002, Zohar et ses collègues¹⁰³ randomisèrent 42 vétérans israéliens souffrant d'ESPT, un groupe sous sertraline (avec un dosage moyen de 120mg/j +/- 60mg/j), l'autre sous placebo. A 10 semaines, aucune différence significative n'était mise en évidence sur le score total CAPS-2 ou sur l'un des trois sous-groupes du CAPS.

Toutefois, en 2006, Martenyi et Soldatenkova⁶⁰ randomisèrent 144 vétérans balkans dans 8 centres de Bosnie-herzégovine et de Croatie, un groupe sous fluoxétine (20-80mg/jour), l'autre sous placebo, durant une phase aiguë initiale de 12 semaines puis sur une durée de 24 semaines de prévention de récurrence.

L'analyse, lors de la phase aiguë de 12 semaines, mit en évidence une supériorité significative de la fluoxétine par rapport au placebo, mesurée par le score total du TOP (Treatment Outcome PTSD) (-9.05 points contre -5.2, $p = 0.001$), le score total du CAPS (-31.12 contre -16.07, $p < 0.001$), l'ensemble des scores des sous-groupes du CAPS, ainsi que le score total du DTS (Davidson trauma scale). Lors de l'analyse de la période de suivi de 24 semaines, la fluoxétine était supérieure au placebo dans le maintien de scores inférieurs sur les échelles TOP et CAPS. Le risque de récurrence d'ESPT était significativement supérieur dans le groupe placebo par rapport au groupe fluoxétine.

Les guidelines de 2004 de l'American Psychiatric Association recommandaient les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine comme première ligne thérapeutique dans le traitement de l'ESPT. Les résultats plus mitigés des études concernant le traitement de l'ESPT lié au combat suggèrent que les ISRS n'ont pas le même bénéfice attendu que pour les patients atteints d'ESPT non lié au combat.

2) Autres anti-dépresseurs

En 2006, Davidson et ses collègues²³ réalisèrent une étude multi-centrique randomisée parmi 329 patients majeurs diagnostiqués d'ESPT depuis plus de 6 mois, avec un score CAPS de 60 ou plus. Un groupe bénéficia d'un traitement par Venlafaxine (avec une posologie de 37.5 à 300mg par jour), l'autre groupe reçut un placebo. Après 24 semaines de suivi, la moyenne d'évolution du score CAPS était de -51.7 pour le groupe Venlafaxine contre -43.9 pour le groupe placebo. L'amélioration du score était significativement supérieure pour les symptômes de reviviscence ($p = 0.008$) et des comportements d'évitement ($p = 0.06$) mais pas pour l'hyper-vigilance.

Dans une autre étude, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, Davidson²⁷ mit en évidence, pour 29 sujets atteints d'ESPT, une efficacité significative de la mirtazapine dans l'évolution du score d'un sous-groupe du SPRINT (Short PTSD Rating Interview). Toutefois, cette supériorité par rapport au placebo n'était pas mise en évidence de manière significative pour le score global du SPRINT, ni pour le score du DTS.

Une étude en 2004 comparant la nefazodone au placebo parmi 41 vétérans atteints d'ESPT objectiva à 12 semaines de suivi une amélioration significative du pourcentage d'évolution du score CAPS dans le groupe nefazodone par rapport au groupe placebo²⁸.

3) Comparaison entre les anti-dépresseurs

Les guidelines de 2004 de l'American Psychiatry Association décrivent l'absence de données significatives dans la comparaison de l'efficacité entre les différents antidépresseurs.

McRae et ses collègues⁶², en comparant l'efficacité de la nefazodone et de la sertraline dans le traitement de l'ESPT, lors d'une étude randomisée en double aveugle, n'objectivèrent pas de différence significative entre les deux groupes traités.

La comparaison de la sertraline et de la venlafaxine dans une étude contrôlée sous placebo réalisée par Davidson et ses collègues²⁴ ne releva pas de différence significative dans la modification du score CAPS-SX sur une durée de 12 semaines.

B. Adrénolytiques

1) Béta-bloquants

Une étude pilote multi-centrique fut réalisée par Pitman et ses collègues⁷⁴ en 2002 pour évaluer l'intérêt du propranolol dans la prévention du PTSD. Les sujets de cette étude recevaient de manière précoce, dans les 6 heures suivant un épisode traumatisant, un traitement de 10 jours par propranolol, contrôlé par un groupe placebo. L'analyse des résultats mit en évidence un score moyen plus faible du CAPS réalisé à 1 mois dans le groupe propranolol que dans le groupe placebo. 2 scores de CAPS du groupe propranolol furent supérieurs à la médiane du score CAPS du groupe placebo, alors que 9 furent inférieurs ($p=0.03$).

Toutefois, en 2007, Stein et ses collègues⁸⁷ ne purent mettre en évidence de supériorité significative à la fois du propranolol et de la gabapentine par rapport au placebo dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle de 14 jours dans la prévention du PTSD.

C. Anti-psychotiques atypiques

En 2005, Bartzokis et ses collègues³ réalisèrent un essai randomisé en double aveugle, contrôlé sous placebo de 73 vétérans souffrant d'ESPT. 48 sujets complétèrent le suivi de 4 mois. L'analyse des résultats mit en évidence une efficacité de la risperidone supérieure au

placebo dans la réduction de la symptomatologie de l'ESPT mesurée par le CAPS, tant sur le score total que sur l'ensemble des sous-groupes.

En 2006, Palada et ses collègues⁶⁹ publièrent les résultats d'une étude pilote pour 20 sujets féminins souffrant d'ESPT dû à des violences sexuelles, randomisées en deux groupes, l'un sous risperidone, l'autre sous placebo. L'analyse de l'évolution du score TOP-8 mit en évidence la supériorité de la rispéridone par rapport au placebo dans la diminution de l'intensité symptomatique évaluée par le TOP.

Ces résultats concordent avec ceux qui ont été obtenus par Reich en 2004⁷⁹ : Lors d'un essai randomisé contrôlé sous placebo, il évalua l'efficacité de la risperidone sur la symptomatologie liée à l'ESPT, mesurée par le CAPS, chez des patientes aux antécédents d'abus sexuels dans l'enfance. Une réduction significative du score total CAPS-2 ($z=-2.44$, $p=0.015$) ainsi que des sous-groupes de la symptomatologie intrusive ($z=-5.71$, $p<0.001$), hypervigilance ($z=-2.74$, $p=0.006$) a été mise en évidence.

D. Anticonvulsivants

Lors d'une étude publiée en 2007, Tucker et ses collègues⁹² ont conduit un essai randomisé pour 38 sujets civils, un groupe recevant des posologies flexibles de Topiramate, l'autre groupe un placebo. Cette étude ne mit pas en évidence de différence significative lors de l'analyse des scores totaux du CAPS. Toutefois, le groupe topiramate a objectivé une diminution significative du score TOP-8 par rapport au groupe placebo.

En 2007 également, Davidson et ses collègues²⁵ ont évalué l'efficacité de la tiagabine (2-4 mg/jour) dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle, contrôlé sous placebo durant 12 semaines pour 232 sujets présentant un ESPT. Aucune différence significative dans l'analyse des scores CAPS ni pour aucune autre échelle de mesure, à savoir le TOP-8, le Davidson trauma scale, le CGIC ou le MADRS n'a été objectivé.

VII. La Prazosine

A. Pharmacologie, pharmacodynamie et mécanisme d'action

Dérivé des quinazolines, la Prazosine est un antagoniste des récepteurs α^1 possédant initialement une indication thérapeutique dans l'hypertension artérielle.

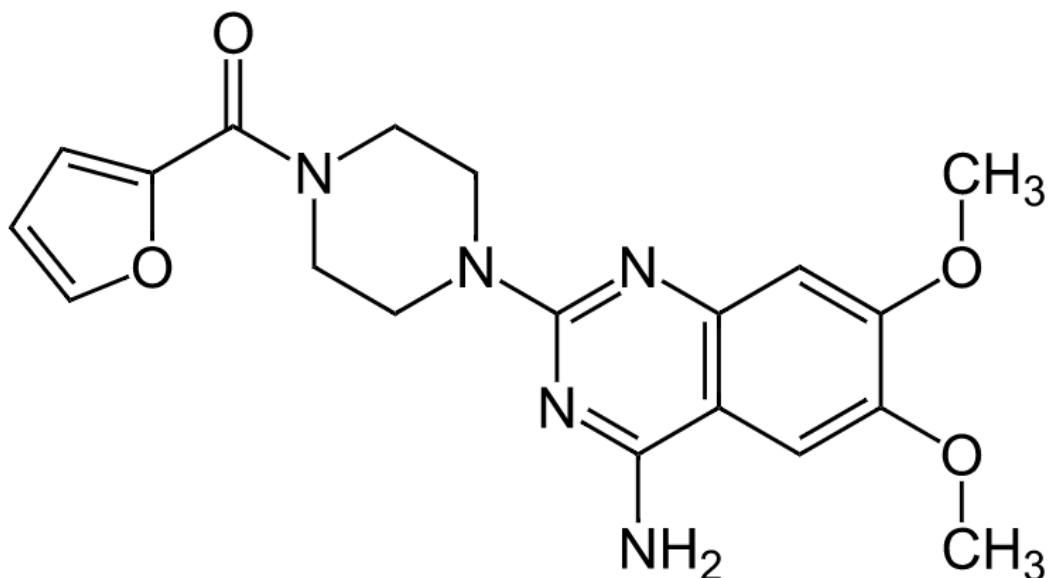


Figure N°9 : Formule moléculaire de la prazosine, de formule brute C₁₉H₂₁N₅O₄

Cette molécule constitue le seul antagoniste des récepteurs α^1 qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique et bloque de manière spécifique la réponse du système nerveux central à la stimulation adrénergique lors de son administration périphérique.

Son mécanisme d'action comprend à la fois un effet relaxant du muscle lisse, principalement artériolaire, ainsi que le blocage des récepteurs α -adrénergiques post-synaptiques, comme décrit par Constantine²⁰ lors d'études animales.

L'effet thérapeutique de la Prazosine rapporté par Hess et ses collègues font état d'une augmentation des concentrations intra-cellulaires d'AMP cycliques aux sites vasculaires et de GMP cycliques au niveau des récepteurs acétycholinergiques cardiaques.

Les études sur le modèle animal se servant de Prazosine marquée au carbone 14 objectivent une répartition tissulaire rapide, avec de fortes concentrations au niveau pulmonaire, coronarien, aortique et cardiaque.

Chez l'homme, l'absorption digestive est efficace, avec cependant une variation interindividuelle concernant la latence pour atteindre le pic plasmatique, ainsi que l'interaction occasionnée par une prise alimentaire concomitante. Une demi-vie plasmatique comprise entre 2,5 et 4 heures est rapportée^{11,44,58}.

B. Etudes dans la thérapie antihypertensive et profil d'effets indésirables

Utilisée initialement comme alternative aux bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension, la Prazosine a fait l'objet de plusieurs études concernant ses effets sur le système cardiovasculaire.

Mancia et ses collègues⁵⁸ se sont notamment intéressés à d'éventuels effets secondaires concernant une inhibition du contrôle adrénurgique et de son éventuel retentissement sur l'homéostasie circulatoire. L'étude de cette molécule dans le traitement de sujets présentant une hypertension artérielle objectiva un effet significatif dans la réduction de la pression artérielle et des résistances périphériques. De plus, l'absence de modifications pathologiques du débit cardiaque, des résistances périphériques lors de stimuli soit activateurs soit freinateurs du système adrénurgique, tend à indiquer une absence d'effets indésirables sur le plan cardiovasculaire de cette molécule.

Cette absence d'effets indésirables notables concernant un risque hypotensif a été corrélée par Rosenthal et ses collègues⁸³, lors de leur travail concernant l'effet de la Prazosine sur la pression sanguine et la sécrétion plasmatique de rénine chez l'homme.

Toutefois, des études à effectifs plus étendus, telles que celle de Pitts, parmi plus de 1000 patients, sont en faveur de l'existence de plusieurs effets indésirables. Le plus commun serait l'apparition de vertiges suite à la prise des premières doses de Prazosine, due à une hypotension orthostatique transitoire.

La revue des effets pharmacologiques et thérapeutiques de la Prazosine par Brogden a confirmé que l'hypotension orthostatique était l'effet indésirable le plus fréquent, notamment lors de l'initiation du traitement ou lors de majoration rapide de la posologie. Cet effet indésirable serait transitoire et ne serait pas retrouvé lors de traitements continus par Prazosine.

Ainsi, plusieurs auteurs tels que Bolli ou encore Bendall, préconisent une introduction de cette molécule à doses faibles, telle que 1 mg, avant une augmentation posologique progressive.

Une étude plus récente de Materson⁶¹, comparant l'efficacité et la tolérance du placebo à 6 antihypertenseurs utilisés en monothérapie, dont la Prazosine à libération immédiate, a objectivé comme effets indésirables une asthénie chez 13% des sujets, ainsi que des hypotensions chez 12% des sujets traités par cette molécule.

C. Etudes dans le traitement du PTSD

Lors d'un essai contrôlé en double aveugle, Raskind et ses collègues⁷⁶ ont comparé la prazosine à un placebo sur l'évolution de la symptomatologie liée au PTSD, mesuré par les échelles CAPS et CGI, parmi 10 vétérans de la guerre du Vietnam. Les sujets de cette étude bénéficiaient initialement soit du traitement par placebo, soit du traitement par prazosine, durant 9 semaines, suivi d'une période de « wash out » de 2 semaines, avant administration du traitement inverse durant 9 semaines.

L'analyse des résultats concernant le groupe Prazosine a objectivé une amélioration significativement supérieure par rapport au groupe placebo, à la fois sur les cauchemars ($p < 0.001$), sur les difficultés d'endormissement ($p < 0.01$), et sur le score CAPS global ($p < 0.01$). A la suite de cette étude, un essai clinique de plus grand effectif a été réalisé par Raskind chez 40 vétérans américains⁷⁵. Randomisé en double aveugle, un groupe bénéficiait d'un traitement par Prazosine, avec une posologie initiale pour tous les sujets de ce groupe à 1 mg, afin de prévenir les effets indésirables à type d'hypotension orthostatique. Le groupe témoin bénéficiait d'un placebo indifférenciable de la Prazosine. Les posologies thérapeutiques étaient évaluées J3-J7-J14-J28 avec une augmentation éventuelle selon la réponse clinique des patients avec comme objectif la disparition totale des cauchemars liés à l'ESPT.

La posologie moyenne d'entretien de Prazosine sur 8 semaines était de 13 +/- 3 mg. L'efficacité du traitement était évaluée par l'évolution des scores CAPS, PSQI et CGI. Lors de l'évaluation après 8 semaines de traitement à dose d'entretien, le groupe Prazosine présenta une amélioration significativement supérieure des scores CAPS, PSQI et CGI.

De plus, la comparaison des pressions sanguines entre les deux groupes au début et à la fin de l'étude n'a pas objectivé de différence significative.

En 2002, Raskind⁷⁰ a évalué l'efficacité de la prazosine dans le traitement des manifestations nocturnes liées à l'ESPT, mesurée par l'évolution des items concernant les manifestations nocturnes de l'ESPT du CAPS et l'évolution du score de CGI, parmi 59 vétérans atteints d'ESPT chronique.

Pour les 36 patients ayant entrepris un traitement par Prazosine d'au moins 8 semaines à dose maximale, le score CAPS fut amélioré de manière significative (de 7.0 +/- 0.2 à 3.5 +/- 0.3, $p < 0.0001$). La dose moyenne de Prazosine pour ce groupe de patients était de 9.6 +/- 0.9 mg par jour.

Taylor et ses collègues⁸⁸ se sont attachés en 2008 à l'étude de l'efficacité de la Prazosine sur les troubles du sommeil liés à l'ESPT chez des sujets civils.

13 sujets, dont la symptomatologie correspondait aux critères DSM IV d'ESPT, qui présentaient un score supérieur ou égal à 40 sur l'échelle PCL-C, un score supérieur ou égal à 4 aux items « cauchemars fréquents » et « difficultés d'endormissement », furent inclus.

L'étude en crossover, randomisée, en aveugle, consistait en une période de 3 semaines de prise soit de Prazosine, soit de placebo, de posologies ajustables selon la symptomatologie, suivie d'une période de wash-out de 1 semaine avant renouvellement d'une période de 3 semaines de prise inverse de Prazosine ou de placebo.

Une analyse de l'activité REM fut analysée durant les 3 dernières nuits des phases de chaque traitement.

Le temps de sommeil total sous Prazosine était significativement supérieur à celui sous placebo (374 +/- 86 contre 280 +/- 105 minutes, $p < 0.01$ $d = 0.98$) ainsi que le temps de sommeil REM (138 +/- 63 contre 97 +/- 70 minutes, $p < 0.01$ $d = 0.62$)

La diminution des scores CAPS, PCL-C était significativement supérieure dans le groupe prazosine par rapport au groupe placebo.

L'efficacité de la Prazosine dans le traitement des troubles du sommeil liés à l'ESPT fut également étudiée par Boynton⁶ chez 23 réfugiés. Après 8 semaines de traitement par Prazosine, il a été mis en évidence une diminution significative du score CAPS ($p < 0.0005$)

En 2008, Thompson et ses collègues⁹⁰ ont réalisé une étude prospective chez 22 vétérans américains souffrant d'ESPT selon le DSM IV et présentant des troubles de l'endormissement et du sommeil. La dose moyenne de Prazosine prescrite pour ces sujets était de 9.6 +/- 6.0 mg par jour. Une diminution significative des scores concernant les troubles d'endormissement et du sommeil sur l'échelle CAPS a été objectivée. L'amélioration moyenne de l'état clinique du patient mesurée par le CGIC était de 2.7 (écart-type = 1.0), correspondant à « une amélioration mineure à modérée ».

D. Recommandations de l'utilisation de la Prazosine dans l'ESPT

Plusieurs sociétés savantes telles que le Department of Veterans Affairs (VA) incluent la Prazosine dans l'arsenal thérapeutique visant à lutter contre la symptomatologie de l'ESPT. Ainsi, selon la VA, la Prazosine détient un niveau de recommandation B, (indiquant qu'un niveau de preuve satisfaisant a été réuni concernant la supériorité du rapport bénéfice/risque du traitement, ainsi que de l'amélioration de l'état du patient), concernant le traitement des manifestations nocturnes de l'ESPT.

Toutefois, la VA signale qu'il existe un niveau de preuve insuffisant pour recommander l'utilisation de la Prazosine en monothérapie dans le traitement de l'ESPT.

L'utilisation de la Prazosine est de ce fait recommandée en traitement adjuvant dans l'optique d'améliorer les troubles du sommeil.

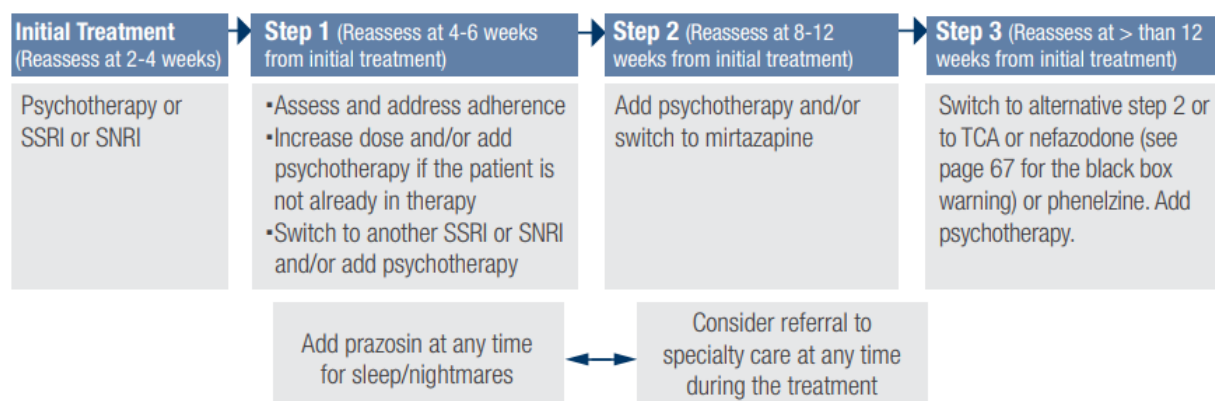


Figure N°10 : Recommandation du Department of Veteran Affairs de 2010 concernant la prise en charge thérapeutique de l'ESPT.

La réactualisation des recommandations de la VA datant de mars 2017 maintient l'indication de la Prazosine dans le traitement des manifestations nocturnes de l'ESPT.

Cette attitude thérapeutique est reprise dans les recommandations australiennes de la prise en charge de l'ESPT, avec un rôle adjuvant de la Prazosine, devant une insuffisance thérapeutique de la psychothérapie et d'un traitement de première ligne par ISRS.

Matériel et méthodes

I. Type d'étude

L'étude réalisée est une recherche non interventionnelle, de type analytique, rétrospective sur dossier à partir d'auto-questionnaires réalisés en routine dans le cadre de la surveillance des troubles du sommeil chez des patients souffrant d'un état de stress post traumatique (ESPT) suivis dans le service de psychiatrie de l'HIA Robert Picqué.

II. Population

A. Population étudiée

Une étude descriptive préalable à cette étude avait été réalisée sur les patients atteints d'ESPT dans le service de Psychiatrie de l'HIARP. Le logiciel PMSI de l'HIARP avait été utilisé pour les patients hospitalisés. Le dossier de patient était retenu pour chaque codage « état de stress post-traumatique ». Pour les patients suivis en consultation, un spécificateur d'acte mis en place depuis 2011 a été utilisé. Une cohorte de 478 patients a été constituée entre 2014 et 2015, pour remplir une base de données EXCEL anonymisée.

Pour chaque dossier, étaient recueillies des données sociodémographiques avec l'âge, le genre, le statut marital, l'armée d'appartenance et le grade. Les éléments concernant le début de l'ESPT étaient inclus, à savoir les circonstances de traumatisme, l'année de diagnostic de l'ESPT, les différentes thérapeutiques entreprises et les traitements en cours lors de l'étude.

Les comorbidités psychiatriques étaient notées parmi une liste préétablie après étude des données de la littérature.

Parmi cette population, 7% des sujets bénéficiaient d'un traitement par prazosine, prescrite hors AMM, comme traitement adjuvant des troubles du sommeil liés à l'ESPT.

En France, l'intérêt des bloqueurs adrénergiques a été peu étudié hormis dans le cadre de l'urgence, notamment avec l'utilisation de bêtabloqueurs prescrits peu après l'exposition à un traumatisme⁹⁵.

La Prazosine est parfois utilisée comme traitement adjuvant chez des patients présentant des troubles du sommeil résistants aux autres approches pharmacologiques et psychothérapeutiques.

Dans cette cohorte, les patients traités par Prazosine ont été identifiés afin d'être inclus dans l'étude.

B. Ethique

Tous les patients traités par prazosine, bénéficiaient d'une information personnalisée en consultation sur les incertitudes scientifiques concernant ce traitement ainsi que sur son profil d'effets indésirables. Ils étaient libres de l'interrompre à tout moment en cas d'effets indésirables ou d'absence d'effets ressentis.

C. Critères d'inclusion

- Présenter un état de stress post-traumatique diagnostiqué par un psychiatre du service de psychiatrie de l'HIARP
- Bénéficier d'un suivi psychiatrique dans le service de psychiatrie de l'HIARP entre le 01/06/16 et le 01/06/17
- Avoir répondu à un Questionnaire de Sommeil de Spiegel avant l'introduction du traitement par Prazosine.
- Avoir répondu à un Questionnaire de Sommeil de Spiegel 4 à 8 semaines après l'introduction du traitement par Prazosine.

D. Critères d'exclusion

- Présenter une co-morbidité psychiatrique de type psychotique

E. Objectifs :

L'objectif principal de l'étude est de décrire l'efficacité de la Prazosine comme traitement adjuvant des-troubles du sommeil liés à l'ESPT.

Le critère de jugement principal est le score global du Questionnaire de Sommeil de Spiegel.

L'objectif secondaire est de décrire l'efficacité de la Prazosine pour diminuer la fréquence des rêves et la fréquence des réveils nocturnes.

Les critères de jugement secondaires sont les scores spécifiques aux questions 4 et 5 du score de Spiegel.

F. Déroulement de l'enquête

1) Type de recueil

Après reprise des dossiers des patients suivis dans le service de psychiatrie de l'HIARP pour un ESPT, tous les dossiers correspondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans une base de données anonymisée dans un tableur EXCEL.

2) Données concernant le patient

Les données suivantes ont été extraites de la base de données rétrospective :

Des données médico-biographiques au sein des dossiers répondant aux critères d'inclusion ont été collectées : âge, sexe, situation familiale, catégorie professionnelle, date d'engagement dans l'armée, année de diagnostic de l'ESPT, traitement en cours lors de l'ajout de la Prazosine.

Puis les résultats des Questionnaires de Sommeil de Spiegel ont été recueillis à t0 (avant l'introduction du traitement par Prazosine) et t1 (4 à 8 semaines après l'introduction de la prazosine). Les scores globaux, ainsi que les scores de chacune des 6 questions du questionnaire ont été calculés à chacun des deux temps.

Constitué de 6 items, le QSS s'attache à l'exploration du délai d'endormissement, de la qualité du sommeil, de la durée du sommeil, de la présence de réveils nocturnes, des rêves et de l'état de forme subjective au réveil concernant une nuit typique de sommeil. (cf Annexe 2)

Ce questionnaire a déjà été employé dans l'analyse des troubles du sommeil, notamment dans une étude évaluant l'efficacité de protections auditives et visuelles sur la qualité du sommeil en post-anesthésie⁵⁶.

3) Statistiques

L'analyse statistique de l'ensemble des données a été réalisée par le logiciel BiostaTGV.

a. Description de la population et des effets secondaires du traitement par prazosine :

Les données quantitatives ont été exprimées sous la forme de moyennes assorties de leur écart type lorsque la distribution était normale. Dans le cas contraire, elles étaient exprimées sous forme de médianes assorties de leur interquartile 25-75. Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de pourcentage.

b. Comparaison des scores du questionnaire de sommeil de Spiegel

Chaque patient est son propre témoin avec la comparaison du score global et du score obtenu pour les questions x et y du questionnaire de sommeil de Spiegel entre t0 et t1 grâce au test de Wilcoxon.

Dans toutes les analyses, nous avons considéré qu'une différence était significative dès que $p < 0.05$.

Résultats

I. Données sociodémographiques de la population incluse :

A. Nombres de sujets inclus :

Parmi la population étudiée, 15 sujets ont répondu aux critères d'inclusion.

B. Age, sexe, caractéristiques socio-professionnelles des sujets inclus :

1) Description des résultats obtenus

Sujets	Age	Sexe	Grade	Statut
1	30	M	CCh	Célibataire
2	37	M	Sgt-Ch	Célibataire
3	26	M	Caporal	Célibataire
4	37	M		
5	37	M	CCh	Célibataire
6	28	M	CCh	Marié
7	43	M		Divorcé
8	28	M	CCh	Célibataire
9	20	M	1ière Cl	Célibataire
10	26	M		Célibataire
11	26	M		Marié
12	30	M	CCh	Marié
13	43	M		
14	31	M	Sergent	
15	34	M	Sergent	Marié

Tableau N°9 : Récapitulatif de certaines caractéristiques démographiques

Les 15 sujets étaient de sexe masculin. La population était âgée de 20 à 43 ans.

7 sujets (46,6%) étaient militaires du rang, 3 sujets (20%) étaient sous-officiers, le grade de 5 sujets (33,3%) n'a pas été retrouvé.

8 sujets (53,3%) étaient célibataires, 4 (26,6%) sujets étaient mariés, le statut marital de 3 sujets (20%) n'a pas été retrouvé.

2) Distribution de l'âge des sujets

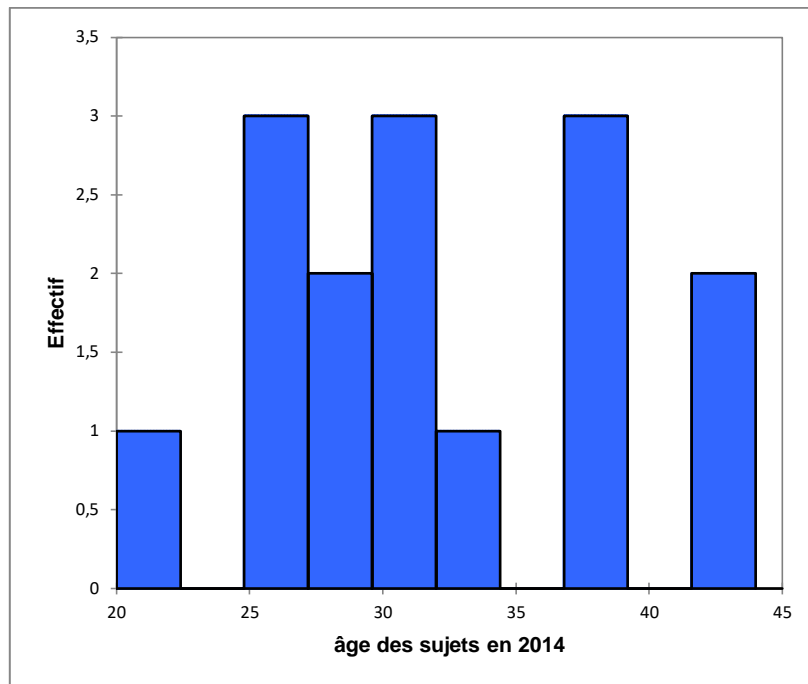


Figure N°11 : Histogramme de l'âge des sujets en 2014

La médiane d'âge de la population en 2014 était de 30 ans, avec un écart-type de 6,6 années, avec une distance interquartile entre le 1^{ier} quartile et la médiane de 3 ans, ainsi qu'une distance interquartile entre la médiane et le 3^{ième} quartile de 7 ans.

C. Thérapeutiques pharmacologiques de la population incluse

1) Description des résultats obtenus

14 (93.3%) sujets bénéficiaient d'un traitement pharmacologique dans le cadre du traitement de l'ESPT, avant ajout de la prazosine.

Parmi ces sujets :

- 11 (73.3%) bénéficiaient d'un traitement par antidépresseurs (8 par un inhibiteur spécifique de recapture de la sérotonine, 3 par un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)
- 5 (33.3%) bénéficiaient d'un traitement anxiolytique par antihistaminique de première génération
- 6 (40%) bénéficiaient d'un traitement neuroleptique.

2) Organisation selon l'intensité thérapeutique

	Pas de traitement	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie	Quadrithérapie	Pentathérapie
Nombre de sujets	1	6	4	2	0	2

Tableau N°10 : Intensité thérapeutique par rapport au nombre de sujets

3) Organisation selon les associations thérapeutiques les plus fréquentes :

Parmi les 14 sujets bénéficiant d'un traitement pharmacologique :

- 4 (26.6%) bénéficiaient d'une monothérapie par antidépresseur
- 2 (13.3%) bénéficiaient d'une monothérapie par anxiolytique
- 1 (6.6%) bénéficiait d'une bithérapie par antidépresseur et anxiolytique
- 3 (20%) bénéficiaient d'une bithérapie par antidépresseur et neuroleptique
- 4 (26.6%) bénéficiaient d'une trithérapie par antidépresseur, anxiolytique et neuroleptique.

II. Score global du QSS

A. Distribution de la variable « score global du QSS »

1) Avant traitement

Le score global du QSS minimum était de 7, ainsi qu'un score global du QSS maximum à 27.

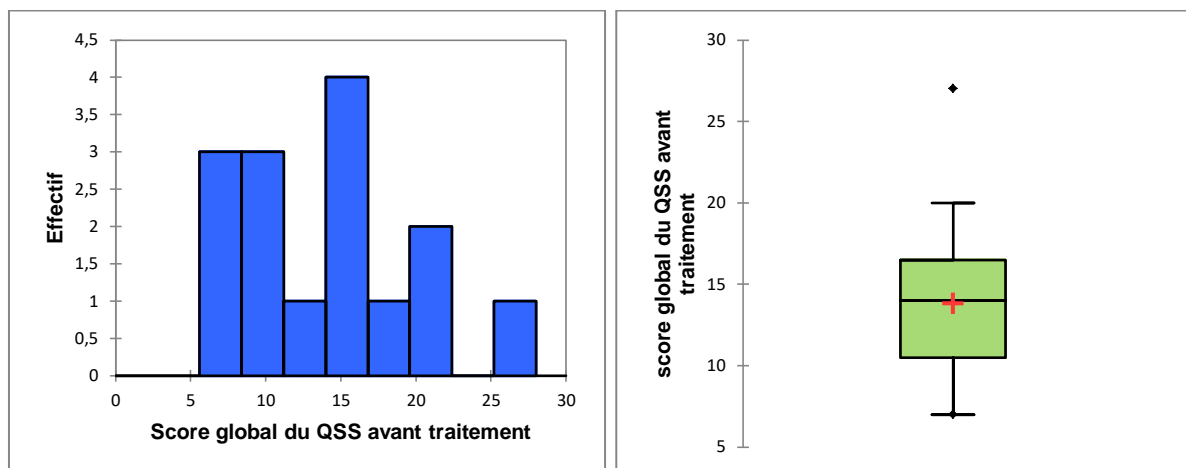


Figure N°12 : Histogramme et Box plot des scores globaux du QSS avant traitement par Prazosine

La médiane du score QSS avant traitement par Prazosine était de 14, avec une distance interquartile entre le premier quartile et la médiane de 3.5 et une distance interquartile entre la médiane et le 3^{ème} quartile de 2.

2) Après 4-8 semaines de traitement par Prazosine

Le score minimum observé était de 5 avec un maximum à 23.

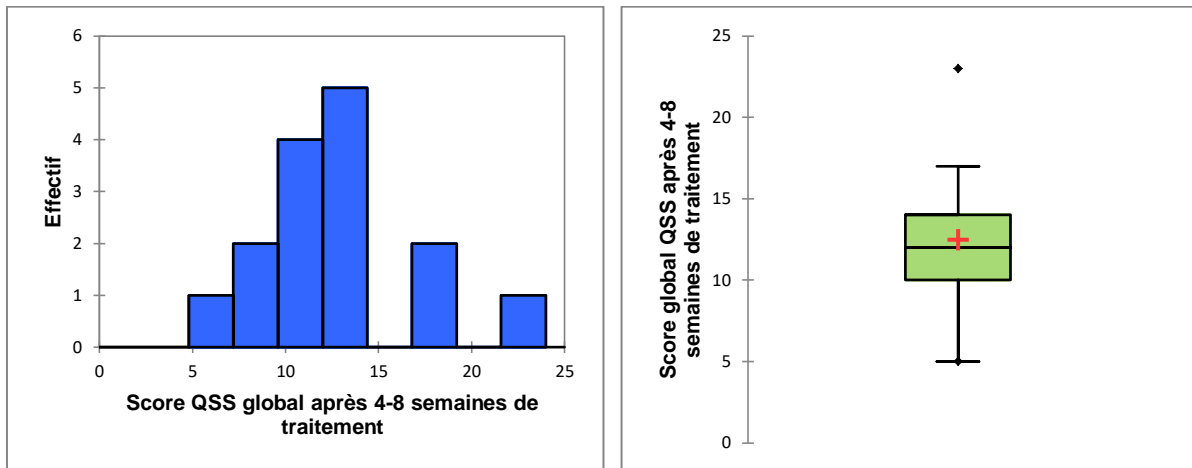


Figure N°13 : Histogramme et Box plot des scores globaux du QSS après 4-8 semaines de traitement par Prazosine

La médiane de cette variable était de 12, avec une distance interquartile entre le premier quartile et la médiane de 2 et une distance interquartile entre la médiane et le 3ième quartile de 2

B. Résultats du score global QSS.

Score global QSS / sujet	Avant traitement	Après 4-8 semaines de traitement
1	10	17
2	14	11
3	12	13
4	11	8
5	7	17
6	14	14
7	11	10
8	27	23
9	14	5
10	19	11
11	20	12
12	14	14
13	20	8
14	7	14
15	7	10

Tableau N°11 : Résultats du score global du QSS selon les sujets

III. Items réveils nocturnes et rêves

A. Concernant les réveils nocturnes :

1) Distribution de la variable avant l'instauration du traitement par Prazosine

Le score minimum observé était de 0, avec un score maximal à 5.

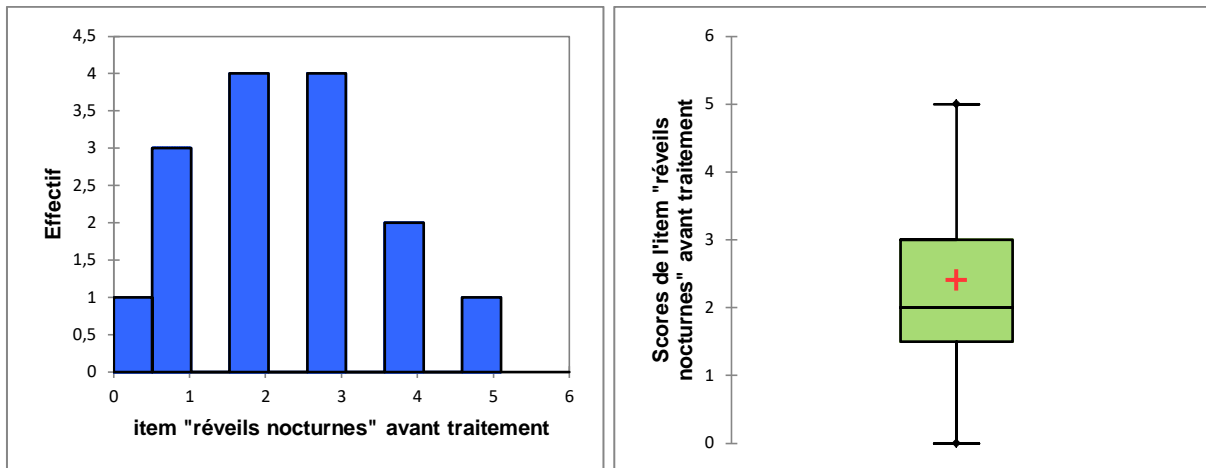


Figure N° 14 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « réveils nocturnes » avant traitement par Prazosine

Cette variable ne suivait pas une loi de distribution normale. La médiane de cette variable était de 2, avec une distance interquartile entre le 1^{er} quartile et la médiane de 0.5, et une distance interquartile entre la médiane et le 3^{ème} quartile de 1.

2) Distribution de la variable après 4-8 semaines de traitement par Prazosine

Le score minimum observé était de 1, avec un score maximal à 4.

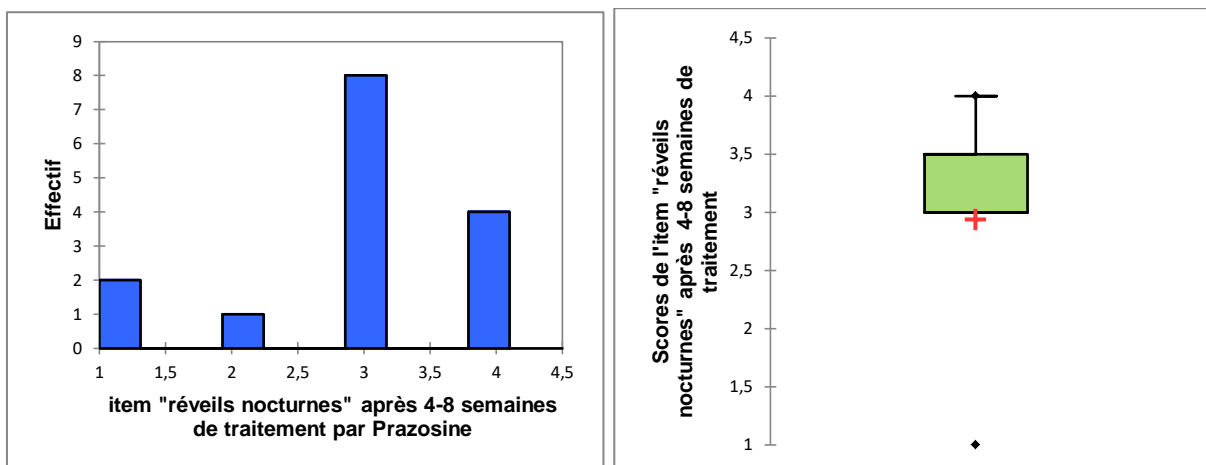


Figure N° 15 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « réveils nocturnes » après 4-8 semaines de traitement par Prazosine

Cette variable ne suivait pas une loi de distribution normale. La médiane de cette variable était de 3, avec une distance interquartile entre le 1^{ier} quartile et la médiane de 0, et une distance interquartile entre la médiane et le 3^{ième} quartile de 0.

3) Résultats de la variable « Réveils nocturnes »

Score /sujet	Avant Traitement	Après 4-8 semaines de traitement
1	1	3
2	3	4
3	2	3
4	2	1
5	0	4
6	3	3
7	2	3
8	5	4
9	2	1
10	4	3
11	3	4
12	3	3
13	4	2
14	1	3
15	1	3

Tableau N°12 : Résultats de l'item « réveils nocturnes » selon les sujets

B. Concernant les rêves

1) Distribution de la variable avant l'instauration du traitement par Prazosine

Le score minimum observé était de 0, avec un maximum à 5.

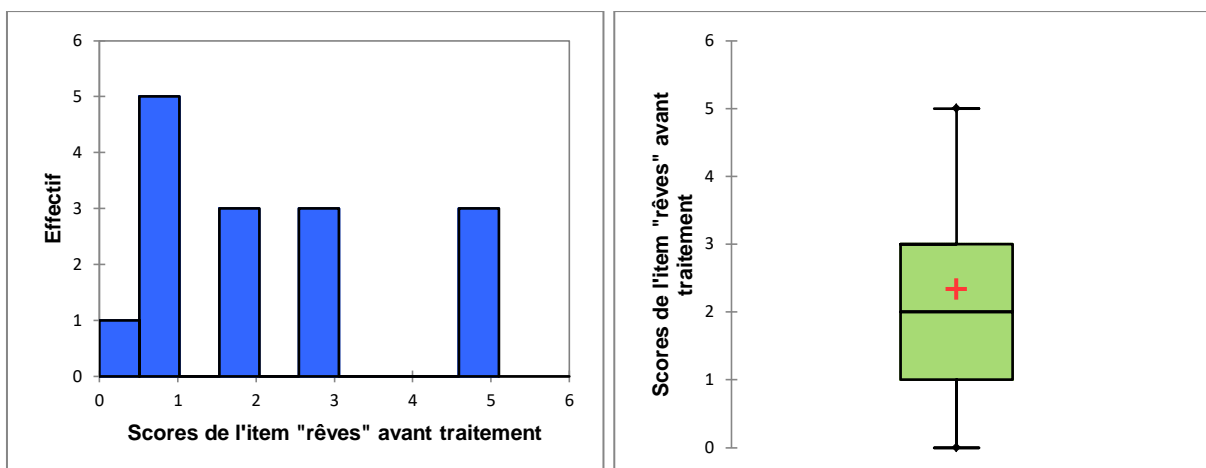


Figure N°16 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « rêves » avant traitement par Prazosine

La médiane de cette variable était de 2, avec une distance interquartile entre le 1^{er} quartile et la médiane de 1, et une distance interquartile entre la médiane et le 3^{ème} quartile de 1.

2) Distribution de la variable après 4-8 semaines de traitement par Prazosine

Le score minimum observé était de 0, avec un maximum à 5.

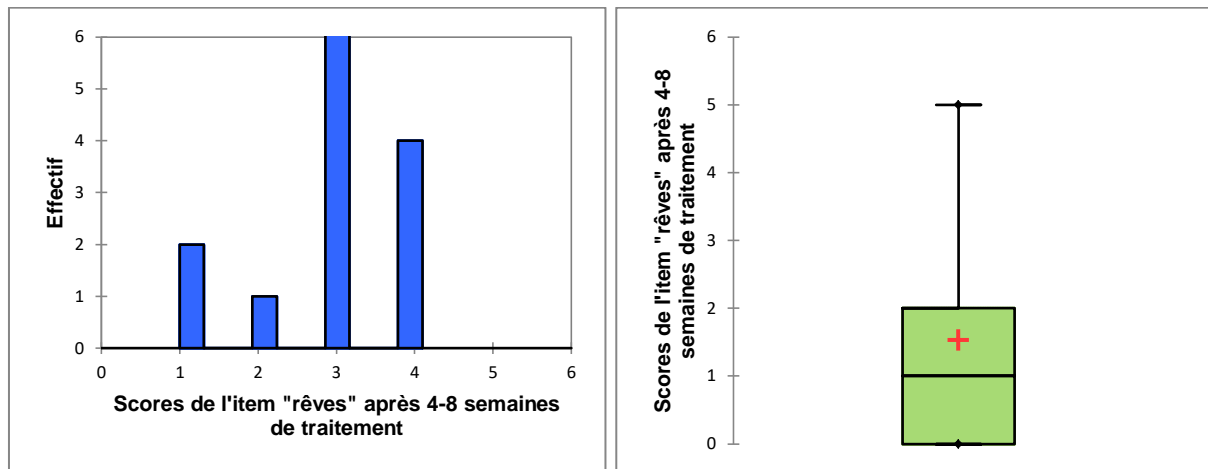


Figure N°17 : Histogramme et Box plot des scores de l'item « rêves » après 4-8 semaines de traitement par Prazosine

La médiane de cette variable était de 1, avec une distance interquartile entre le 1^{er} quartile et la médiane de 1, et une distance interquartile entre la médiane et le 3^{ème} quartile de 1.

3) Résultats de la variable « rêves »

Score/sujet	Avant traitement	Après 4-8 semaines de traitement
1	3	1
2	4	5
3	3	2
4	1	1
5	4	0
6	3	2
7	3	3
8	4	5
9	1	1
10	3	5
11	4	3
12	3	2
13	2	3
14	3	1
15	3	1

Tableau N°13 : Résultats de l'item « rêves » selon les sujets

IV. Analyse des variables

A. Analyse du critère de jugement principal

L'analyse par le test de Wilcoxon objective une valeur critique de 58,5. Pour un échantillonnage de 15 sujets, la valeur critique du test de Wilcoxon doit être inférieure à 25 pour objectiver une différence significative. (Cf Annexe « Tableau des valeurs critiques »).

La valeur p, calculée à 36,3%, étant supérieure au seuil de signification alpha, on ne peut rejeter l'hypothèse H0 selon laquelle les deux échantillons suivent la même loi de distribution.

Les résultats concernant l'évaluation du critère de jugement principal ne sont donc pas significatifs.

B. Analyse du critère de jugement secondaire

1) Analyse statistique de l'item « réveils nocturnes »

L'analyse par le test de Wilcoxon objective une valeur critique de 28,5.

La valeur p, calculée à 22,1%, étant supérieure au seuil de signification alpha, on ne peut rejeter l'hypothèse H0 selon laquelle les deux échantillons suivent la même loi de distribution.

2) Analyse statistique de l'item « rêves »

L'analyse par le test de Wilcoxon objective une valeur critique de 77,5.

La valeur p, calculée à 10,9%, étant supérieure au seuil de signification alpha, on ne peut rejeter l'hypothèse H0 selon laquelle les deux échantillons suivent la même loi de distribution.

L'analyse du critère de jugement secondaire n'objective de ce fait pas de différence significative.

Discussion

I. Limites de l'étude

A. Distribution des variables

La distribution des variables ne suivait pas une loi de distribution normale.

B. Significativité des résultats

Devant l'utilisation de variables ordinale non-paramétriques, un test de Wilcoxon a été utilisé dans l'analyse des résultats.

Les résultats n'ont pas été significatifs, tant au niveau de la valeur critique du test, que dans la valeur p du test qui était supérieure à 5% dans toutes les analyses.

C. Recueil des données

Le caractère rétrospectif du recueil des données limite l'impact des résultats et la précision de certaines données.

Par ailleurs, l'absence de recueil des posologies des thérapeutiques employées entrave la comparaison avec les autres travaux traitant de l'ESPT.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux posologies efficaces de la Prazosine dans le traitement de l'ESPT^{77,88}.

Ainsi, Raskind et ses collègues⁷⁸, lors d'une étude contrôlée par placebo, ont eu recours à des doses allant jusqu'à 20mg de Prazosine avant le coucher, pour des sujets souffrant d'ESPT lié au combat.

Cette posologie contraste avec celle observée dans l'étude de Peskind⁷⁰, parmi des sujets âgés atteints d'ESPT, ou des doses maximales de Prazosine de 4 mg avant le coucher ont été délivrées.

D. Population étudiée

1) Comparaison avec la population de l'étude préalable

L'âge médian de la population incluse était de 30 ans, à opposer à une médiane de 33.7 années pour la population de l'étude préliminaire concernant les 478 sujets atteints d'ESPT suivis sur l'HIARP durant l'année 2014-2015.

L'intégralité des sujets inclus était de sexe masculin, contre 94.4% lors de l'étude préliminaire.

73.3 % des sujets inclus bénéficiaient d'un traitement antidépresseur, (contre 57.4% dans l'étude préliminaire), 40% d'un traitement antipsychotique (contre 28.9%), 33,3% d'un traitement antihistaminique (contre 27.9%).

L'âge médian et le sexe des sujets inclus sont donc comparables dans cette étude avec la population de l'étude préliminaire. Toutefois, la fréquence de prescription des antidépresseurs, des antipsychotiques et des antihistaminiques est sensiblement plus élevée. Il est ainsi à supposer que la population incluse présentait une sévérité de l'ESPT, avec indication d'un traitement pharmacologique renforcé, supérieure à la moyenne de la population de l'étude préliminaire.

De plus, cette augmentation de thérapeutiques antipsychotiques et antihistaminiques, dont l'indication dans l'ESPT concerne les troubles du sommeil liés à l'hyper vigilance et aux reviviscences, s'explique particulièrement pour cette population. Une des raisons de ce biais de sélection est la sévérité symptomatique liée au sommeil des sujets inclus, justifiant de ce fait un traitement adjuvant par Prazosine.

2) Effectif limité

L'échantillon assez restreint de sujets inclus peut contribuer à cette absence de significativité. Toutefois, le faible pourcentage de patients bénéficiant d'un traitement par Prazosine (7%) lors de l'étude préalable concernant les patients de psychiatrie de l'HIARP limitait l'inclusion de sujets. L'utilisation hors AMM de la Prazosine dans la lutte contre les troubles du sommeil liés à l'ESPT en France peut contribuer grandement à sa faible prescription.

3) Probable hétérogénéité de la population

Il semblerait dans ce travail que les sujets inclus puissent être regroupés en deux populations distinctes, l'une constituée de sujets militaires du rang, de moins de 30 ans, et l'autre de sous-officiers plus âgés. Ainsi, il a été supposé que ces caractéristiques sociodémographiques puissent interférer avec l'analyse des résultats. Toutefois, des analyses en sous-groupes concernant le critère de jugement principal, stratifié à la fois selon l'âge et le grade des sujets, n'ont pas été significatives.

E. Contrôle de l'observance

La fiabilité de l'observance des sujets dans cette étude n'a pu être établie de manière certaine. Les patients étaient invités par le thérapeute lors des consultations avant le traitement, lors des consultations de suivi, puis lors de la réalisation du QSS à 4-8 semaines de traitement, à renseigner sur la survenue d'un événement indésirable, ou de tout autre événement intercurrent concernant la prise de cette molécule. Ainsi, des défauts d'observance non déclarés pourraient altérer l'analyse des scores du QSS.

II. Comparaison avec les données de la littérature

A. Le QSS dans la littérature

Le questionnaire de sommeil de Spiegel est utilisé dans l'analyse du déroulement des nuits et du rythme des événements de la journée du patient. Il permet ainsi l'évaluation des troubles du sommeil et leur éventuel impact dans la journée.

Ce test est actuellement utilisé par le centre du sommeil et de la vigilance de l'Hôtel-Dieu comme outil de dépistage de troubles du sommeil.

Différentes études utilisent ce test dans l'évaluation des troubles du sommeil. Ainsi, Andrianome et Hugueville¹ ont utilisé l'échelle d'Epworth, le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) et le Questionnaire de Sommeil de Spiegel (QSS) pour évaluer les troubles du sommeil attribués aux champs électro-magnétiques.

Genty et Combe³⁵, quant à eux, se sont servis du QSS, dans l'évaluation et l'analyse des modifications des troubles du sommeil chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'utilisation de ce questionnaire a également été rapportée par Le Guen et Robin⁵⁶, lors d'une étude des troubles du sommeil de patients de l'hôpital Pitié-Salpêtrière.

De par son utilisation dans plusieurs autres études, ainsi que par le centre du sommeil de l'Hôtel Dieu, concernant les troubles du sommeil et le retentissement sur la vie quotidienne, le QSS paraît être un outil de recueil de données cohérent dans ce travail.

B. Intérêt du QSS dans l'évaluation des troubles du sommeil dans l'ESPT

Peu d'études sur l'ESPT et les troubles du sommeil se servent de cet outil de recueil de données. Concernant les troubles du sommeil, le PSQI, le Clinical Global Impression of Change (CGI-), ainsi que certains items du CAPS sont des questionnaires fréquemment mis en avant dans l'étude de l'ESPT^{51,55,64}.

L'utilisation unique du QSS pour le recueil et l'analyse des données limite la comparaison des résultats avec ceux observés dans d'autres études.

Cependant, il est à noter que peu d'items du CGIC et du CAPS traitent spécifiquement des troubles du sommeil dans l'ESPT. Bien que le CAPS soit un outil de référence dans le diagnostic de l'ESPT, seuls les items 2 et 13 évoquent les troubles du sommeil (respectivement la présence de cauchemars traumatiques et les difficultés d'endormissement). Le CGI-C permet une évaluation clinique de la sévérité de la pathologie, et de l'évolution globale, sur une échelle de 0 à 7. Un troisième item, lors de

l'évaluation d'un traitement, permet d'apprécier l'effet thérapeutique et la notion d'effets secondaires interférant avec le mode de vie du patient. Les troubles du sommeil, bien que pouvant être évalués par ce questionnaire, ne constituent pas sa cible principale. Ainsi, l'utilisation du QSS permet une étude plus approfondie du sommeil des sujets, en s'intéressant à la fois au délai d'endormissement, à la qualité du sommeil, à la durée du sommeil, aux réveils nocturnes, aux rêves, et au ressenti global du patient le matin suivant. Bien que plus poussé dans tous les aspects du sommeil, la lacune de ce test est l'absence de notion de rêves reproduisant l'évènement traumatique. Il n'est pas fait mention du caractère anxieux de l'endormissement et des possibles reviviscences traumatiques, caractéristiques majeures de l'ESPT.

De plus, le QSS s'attache à évaluer la qualité du sommeil et ses évènements principaux de la nuit précédant la rédaction du questionnaire. Ce recueil très ponctuel des paramètres du sommeil peut être soumis aux fluctuations des manifestations nocturnes de l'ESPT. Ainsi, un patient, même partiellement soulagé sous Prazosine, pourrait, lors de la réalisation du questionnaire à 4-8 semaines, attribuer un score faible. Cette mesure ne reflète donc que partiellement le retentissement de l'ESPT.

C. La Prazosine dans la littérature

De nombreuses études se sont attachées à évaluer l'intérêt de la Prazosine dans les troubles du sommeil liés à l'ESPT. Toutefois, la majorité de ces travaux comprennent des sujets vétérans, avec une médiane d'âge sensiblement supérieure à celle relevée ici. Ainsi, l'étude de Raskind fait part d'une médiane d'âge de 56 +/- 9 ans chez les sujets inclus⁷⁵.

L'étude de Taylor mesure un âge moyen de 49 +/- 10 ans des sujets inclus.

Une étude de Raskind⁷⁷ s'est intéressée à l'efficacité de la Prazosine parmi des militaires d'active revenant des conflits d'Iraq et d'Afghanistan. Parmi 67 sujets inclus, l'âge médian relevé est de 30 ans, avec un écart-type de 6,6 années, sensiblement similaire à celui relevé dans ce travail.

Les sujets étaient également majoritairement de sexe masculin (81%).

Toutefois, sur le plan thérapeutique, seulement 31% des sujets bénéficiaient d'un traitement antidépresseur, contre 73.3% dans ce travail.

Les critères d'inclusion de l'étude de Raskind chez ces patients revenant de conflits, consistaient à présenter :

- un score total supérieur ou égal à 50 sur l'échelle CAPS,
- un ou plusieurs antécédent(s) d'expérience traumatique préalables à la survenue des troubles du sommeil
- au moins deux épisodes de cauchemars hebdomadaires liés au combat
- un score supérieur ou égal à 5 à l'item B2 du CAPS « rêves récurrents de l'évènement »

Ces critères, visant à inclure des patients présentant un retentissement marqué de leur qualité de sommeil lié à l'ESPT, ont pu générer un biais d'inclusion par rapport à d'autres patients moins symptomatiques. Néanmoins, cette population pourrait être comparée aux sujets inclus dans ce travail de par les modalités même de prescription de la Prazosine en France. Seuls les patients fortement symptomatiques, échappant aux premières lignes thérapeutiques sont susceptibles de bénéficier d'un traitement hors AMM dans cette indication.

III. Perspectives d'étude :

Bien que de faible puissance de par son caractère monocentrique rétrospectif, l'intérêt de cette étude réside dans l'évaluation la Prazosine parmi une population de militaire Français. En effet, peu d'études françaises s'attachent à évaluer cette molécule dans l'ESPT. Bien qu'étudiée depuis les années 70, elle n'est que depuis récemment évaluée dans cette indication.

Un travail complémentaire est nécessaire pour pouvoir pallier aux différents biais ici présents.

Tout d'abord, un recueil prospectif des données serait à privilégier. Il permettrait, outre une meilleure puissance statistique, de s'attacher à l'évaluation plus précise des posologies délivrées de Prazosine. La survenue d'effets indésirable et leur délai d'apparition permettrait une adaptation thérapeutique plus fine.

Ensuite, le recours à d'autres outils d'évaluation de l'ESPT et de ses manifestations est à privilégier, en complément du QSS. Entre autres, le CAPS- le CGI-C et le PSQI, en tant qu'échelles validées internationalement, faciliteraient la comparaison des résultats aux données de la littérature existante.

Enfin, le faible nombre de sujets inclus a grandement limité la puissance d'analyse de l'étude. Ainsi, l'élaboration d'un protocole d'étude avec d'autres services de psychiatrie d'Hôpitaux d'instruction des Armées permettrait un recrutement plus important, au sein d'une population similaire majoritairement atteinte d'ESPT lié au combat.

Conclusion

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique concernant l'intérêt de la prazosine dans les troubles du sommeil liés à l'ESPT parmi une population de sujets militaires suivis dans le service de psychiatrie de l'Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué.

Malgré une revue de la littérature objectivant l'efficacité de cette molécule, ainsi que son indication en traitement adjuvant dans cette indication dans les recommandations américaines et australiennes, les résultats de cette étude n'ont pas été significatifs.

Plusieurs limites propres à cette étude peuvent contribuer à cette absence de significativité, tant dans les modalités de recueil des données que dans le faible effectif étudié.

Toutefois, cette étude a l'originalité de s'attacher à l'évaluation de la prazosine parmi une population de sujets atteints d'ESPT liés au combat. Elle peut être considérée à un travail préalable pour la réalisation d'un travail prospectif multicentrique dans différents services de psychiatrie d'Hôpitaux d'Instruction des Armées pour mieux appréhender l'éventuel intérêt de cette molécule.

Bibliographie

1. Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, et al. Disturbed sleep in individuals with Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): Melatonin assessment as a biological marker. *Bioelectromagnetics*. 2016 Mar 10;
2. Arora RC, Fichtner CG, O'Connor F, Crayton JW. Paroxetine binding in the blood platelets of post-traumatic stress disorder patients. *Life Sci*. 1993;53(11):919–28.
3. Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 1;57(5):474–9.
4. Biggio G, Corda MG, Concas A, Demontis G, Rossetti Z, Gessa GL. Rapid changes in GABA binding induced by stress in different areas of the rat brain. *Brain Res*. 1981 Dec 21;229(2):363–9.
5. Bowirrat A, Chen TJH, Blum K, Madigan M, Bailey JA, Chuan Chen AL, et al. Neuro-psychopharmacogenetics and Neurological Antecedents of Posttraumatic Stress Disorder: Unlocking the Mysteries of Resilience and Vulnerability. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Dec;8(4):335–58.
6. Boynton L, Bentley J, Strachan E, Barbato A, Raskind M. Preliminary findings concerning the use of prazosin for the treatment of posttraumatic nightmares in a refugee population. *J Psychiatr Pract*. 2009 Nov;15(6):454–9.
7. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse*. 1996 May;23(1):39–51.
8. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, et al. Elevated CSF Corticotropin-Releasing Factor Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry*. 1997 May;154(5):624–9.
9. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jul;55(7):626–32.
10. Breslau N, Roth T, Burduvali E, Kapke A, Schultz L, Roehrs T. Sleep in Lifetime Posttraumatic Stress Disorder: A Community-Based Polysomnographic Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 May 1;61(5):508–16.
11. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*. 1977 Sep;14(3):163–97.
12. Calhoun PS, Wiley M, Dennis MF, Means MK, Edinger JD, Beckham JC. Objective evidence of sleep disturbance in women with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2007 Dec;20(6):1009–18.

13. Carmassi C, Dell'Osso L, Manni C, Candini V, Dagani J, Iozzino L, et al. Frequency of trauma exposure and Post-Traumatic Stress Disorder in Italy: analysis from the World Mental Health Survey Initiative. *J Psychiatr Res.* 2014 Dec;59:77–84.
14. Charcot J-M (1825-1893), Blin E (1863-1930). *Leçons du mardi à la Salpêtrière, professeur Charcot : policlinique 1887-1888 / notes de cours de MM. Blin, Charcot et H. Colin*
15. Charles J, Harrison C, Britt H. Post-traumatic stress disorder in veterans. *Aust Fam Physician.* 2014 Nov;43(11):753.
16. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE. Assessment of alpha 2 adrenergic autoreceptor function in humans: effects of oral yohimbine. *Life Sci.* 1982 Jun 7;30(23):2033–41.
17. Chidiac N, Crocq L. Le psychotrauma II. La réaction immédiate et la période post-immédiate. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique.* 2010 Sep;168(8):639.
18. Cicin-Sain L, Mimica N, Hranilovic D, Bališa M, Ljubin T, Makarić G, et al. Posttraumatic stress disorder and platelet serotonin measures. *J Psychiatr Res.* 2000 Apr;34(2):155–61.
19. Coccaro EF, Siever LJ, Kavoussi R, Davis KL. Impulsive aggression in personality disorder: Evidence for involvement of 5-HT-1 receptors. *Biological Psychiatry.* 1989 Apr 1;25(7, Supplement):A86.
20. Constantine JW, McShane WK, Scriabine A, Hess HJ. Analysis of the hypotensive action of prazosin. *Postgrad Med.* 1975 Nov;Spec No:18–35.
21. Crum-Cianflone NF, Jacobson I. Gender differences of postdeployment post-traumatic stress disorder among service members and veterans of the Iraq and Afghanistan conflicts. *Epidemiol Rev.* 2014;36:5–18.
22. Dagan Y, Zinger Y, Lavie P. Actigraphic sleep monitoring in posttraumatic stress disorder (PTSD) patients. *J Psychosom Res.* 1997 Jun;42(6):577–81.
23. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct;63(10):1158–65.
24. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Jun;26(3):259–67.
25. Davidson JRT, Brady K, Mellman TA, Stein MB, Pollack MH. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Feb;27(1):85–8.
26. Davidson JRT, Connor KM, Hertzberg MA, Weisler RH, Wilson WH, Payne VM.

- Maintenance therapy with fluoxetine in posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Apr;25(2):166–9.
27. Davidson JRT, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 15;53(2):188–91.
 28. Davis LL, Jewell ME, Ambrose S, Farley J, English B, Bartolucci A, et al. A placebo-controlled study of nefazodone for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Jun;24(3):291–7.
 29. De Mol J, Demeyer B, Pelc I. Les troubles du sommeil dans les états de stress post-traumatique à court et à long terme. *Médecine de Catastrophe - urgences collectives*. 1999 Dec 1;2(5):167–70.
 30. Duval F, Crocq M-A, Guillon M-S, Mokrani M-C, Monreal J, Bailey P, et al. Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Nov;29(10):1281–9.
 31. Ehlers A, Clark DM, Hackmann A, McManus F, Fennell M. Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder: development and evaluation. *Behav Res Ther*. 2005 Apr;43(4):413–31.
 32. Foa EB, Kozak MJ. Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull*. 1986 Jan;99(1):20–35.
 33. Frans O, Rimmö P-A, Aberg L, Fredrikson M. Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Apr;111(4):291–9.
 34. Friedman MJ, Marmar CR, Baker DG, Sikes CR, Farfel GM. Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. *J Clin Psychiatry*. 2007 May;68(5):711–20.
 35. Genty M, Combe B, Kostine M, Ardouin E, Morel J, Lukas C. Improvement of fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: relationship with sleep disorders, depression and clinical efficacy. A prospective, multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):85–92.
 36. Geraciotti TD, Baker DG, Ekhtator NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1227–30.
 37. Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific Mechanisms Underlying Posttraumatic Stress Disorder: Integrative Review and Neurobiological Hypotheses. *Sleep Med Rev*. 2008 Jun;12(3):185–95.
 38. Germain A, Hall M, Krakow B, Katherine Shear M, Buysse DJ. A brief sleep scale for

- Posttraumatic Stress Disorder: Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for PTSD. *J Anxiety Disord.* 2005;19(2):233–44.
39. Germain A, Nielsen TA. Sleep pathophysiology in posttraumatic stress disorder and idiopathic nightmare sufferers. *Biol Psychiatry.* 2003 Nov 15;54(10):1092–8.
 40. Gillin JC, Sutton L, Ruiz C, Kelsoe J, Dupont RM, Darko D, et al. The cholinergic rapid eye movement induction test with arecoline in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Mar;48(3):264–70.
 41. Giosan C, Malta LS, Wyka K, Jayasinghe N, Evans S, Difede J, et al. Sleep disturbance, disability, and posttraumatic stress disorder in utility workers. *J Clin Psychol.* 2015 Jan;71(1):72–84.
 42. Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Oct;163(3–4):467–76.
 43. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 1997 Feb;20(2):78–84.
 44. Hess HJ. Prazosin: biochemistry and structure-activity studies. *Postgrad Med.* 1975 Nov;Spec No:9–17.
 45. Hines LA, Sundin J, Rona RJ, Wessely S, Fear NT. Posttraumatic stress disorder post Iraq and Afghanistan: prevalence among military subgroups. *Can J Psychiatry.* 2014 Sep;59(9):468–79.
 46. Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother.* 2011 Feb;11(2):275–85.
 47. Kask A, Harro J, von Hörsten S, Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 May;26(3):259–83.
 48. Kellner M, Baker DG, Yehuda R. Salivary Cortisol and PTSD Symptoms in Persian Gulf War Combatants. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1997 Jun 1;821(1):442–3.
 49. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Dec;52(12):1048–60.
 50. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jun;62(6):593–602.
 51. Khazaie H, Nasouri M, Ghadami MR. Prazosin for Trauma Nightmares and Sleep Disturbances in Combat Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2016 Sep;10(3):e2603.
 52. Klein E, Koren D, Arnon I, Lavie P. Sleep complaints are not corroborated by objective

- sleep measures in post-traumatic stress disorder: a 1-year prospective study in survivors of motor vehicle crashes. *J Sleep Res.* 2003 Mar;12(1):35–41.
53. Krakow B, Germain A, Tandberg D, Koss M, Schrader R, Hollifield M, et al. Sleep breathing and sleep movement disorders masquerading as insomnia in sexual-assault survivors. *Compr Psychiatry.* 2000 Feb;41(1):49–56.
 54. Krakow B, Schrader R, Tandberg D, Hollifield M, Koss MP, Yau CL, et al. Nightmare frequency in sexual assault survivors with PTSD. *J Anxiety Disord.* 2002;16(2):175–90.
 55. Kung S, Espinel Z, Lapid MI. Treatment of Nightmares With Prazosin: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2012 Sep;87(9):890–900.
 56. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, Arnulf I, Langeron O. Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: a randomized study. *Br J Anaesth.* 2014 Jan;112(1):89–95.
 57. Lemieux AM, Coe CL. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med.* 1995 Apr;57(2):105–15.
 58. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Ferrari MC, Bianchini C, Terzoli L, et al. Effects of prazosin on autonomic control of circulation in essential hypertension. *Hypertension.* 1980 Oct;2(5):700–7.
 59. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2001 Dec;158(12):1982–8.
 60. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC. Fluoxetine Versus Placebo in Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002 Mar 1;63(3):199–206.
 61. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993 Apr 1;328(13):914–21.
 62. McRae AL, Brady KT, Mellman TA, Sonne SC, Killeen TK, Timmerman MA, et al. Comparison of nefazodone and sertraline for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2004;19(3):190–6.
 63. Mellman TA, David D, Bustamante V, Torres J, Fins A. Dreams in the acute aftermath of trauma and their relationship to PTSD. *J Traum Stress.* 2001 Jan 1;14(1):241–7.
 64. Miller LJ. Prazosin for the treatment of posttraumatic stress disorder sleep disturbances. *Pharmacotherapy.* 2008 May;28(5):656–66.
 65. Murburg MM, McFall ME, Lewis N, Veith RC. Plasma norepinephrine kinetics in patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry.* 1995 Dec 15;38(12):819–25.

66. Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int.* 2011 Aug;59(2):138–49.
67. O’Doherty DCM, Chitty KM, Saddiqui S, Bennett MR, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2015 Apr 30;232(1):1–33.
68. O’Keane V, Moloney E, O’Neill H, O’Connor A, Smith C, Dinan TG. Blunted prolactin responses to d-fenfluramine in sociopathy. Evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *The British Journal of Psychiatry.* 1992 May 1;160(5):643–6.
69. Padala PR, Madison J, Monnahan M, Marcil W, Price P, Ramaswamy S, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Sep;21(5):275–80.
70. Peskind E, T Bonner L, J Hoff D, A Raskind M. Prazosin Reduces Trauma-Related Nightmares in Older Men with Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* 2003 Oct 1;16:165–71.
71. Pillai V, Kalmbach DA, Ciesla JA. A meta-analysis of electroencephalographic sleep in depression: evidence for genetic biomarkers. *Biol Psychiatry.* 2011 Nov 15;70(10):912–9.
72. Pillar G, Malhotra A, Lavie P. Post-traumatic stress disorder and sleep-what a nightmare! *Sleep Med Rev.* 2000 Apr;4(2):183–200.
73. Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP, Greenberg MS. Naloxone-reversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Jun;47(6):541–4.
74. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry.* 2002 Jan 15;51(2):189–92.
75. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2007 Apr 15;61(8):928–34.
76. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb;160(2):371–3.
77. Raskind MA, Peterson K, Williams T, Hoff DJ, Hart K, Holmes H, et al. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and Afghanistan. *Am J Psychiatry.* 2013 Sep;170(9):1003–10.
78. Raskind MA, Thompson C, Petrie EC, Dobie DJ, Rein RJ, Hoff DJ, et al. Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.*

2002 Jul;63(7):565–8.

79. Reich DB, Winternitz S, Hennen J, Watts T, Stanculescu C. A preliminary study of risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder related to childhood abuse in women. *J Clin Psychiatry*. 2004 Dec;65(12):1601–6.
80. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res*. 2003 Mar 18;140(1–2):1–47.
81. Riemann D, Hohagen F, Krieger S, Gann H, Müller WE, Olbrich R, et al. Cholinergic REM induction test: muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1994 Jun;28(3):195–210.
82. Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The Influence of Stress Hormones on Fear Circuitry. *Annual Review of Neuroscience*. 2009;32(1):289–313.
83. Rosenthal J, Jaeger H, Arlart I. Effect of prazosin on blood pressure and plasma renin activity in man. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1978 Dec;4:337s–339s.
84. Sher L, Oquendo MA, Li S, Burke AK, Grunebaum MF, Zalsman G, et al. Higher cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed patients with comorbid posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Mar;15(2):203–9.
85. Spivak B, Vered Y, Graff E, Blum I, Mester R, Weizman A. Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999 Apr 1;45(7):840–5.
86. Stein DJ, van der Kolk BA, Austin C, Fayyad R, Clary C. Efficacy of sertraline in posttraumatic stress disorder secondary to interpersonal trauma or childhood abuse. *Ann Clin Psychiatry*. 2006 Dec;18(4):243–9.
87. Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE, Hoyt DB. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress*. 2007 Dec;20(6):923–32.
88. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, et al. Prazosin Effects on Objective Sleep Measures and Clinical Symptoms in Civilian Trauma PTSD: A Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):629–32.
89. Taylor HR, Freeman MK, Cates ME. Prazosin for treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Apr 15;65(8):716–22.
90. Thompson CE, Taylor FB, McFall ME, Barnes RF, Raskind MA. Nonnightmare distressed awakenings in veterans with posttraumatic stress disorder: response to prazosin. *J Trauma Stress*. 2008 Aug;21(4):417–20.
91. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull*. 2006 Nov;132(6):959–92.
92. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu S-C, Capece JA, et al. Efficacy and

- safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Feb;68(2):201–6.
93. Vaiva G, Jehel L, Cottencin O, Ducrocq F, Duchet C, Omnes C, et al. Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *L'Encéphale*. 2008 Dec 1;34(6):577–83.
 94. Vaiva G, Boss V, Ducrocq F, Fontaine M, Devos P, Brunet A, et al. Relationship between posttrauma GABA plasma levels and PTSD at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2006 Aug;163(8):1446–8.
 95. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry*. 2003 Nov 1;54(9):947–9.
 96. Van der Kolk B, Blitz R, Burr W, Sherry S, Hartmann E. Nightmares and trauma: a comparison of nightmares after combat with lifelong nightmares in veterans. *Am J Psychiatry*. 1984 Feb;141(2):187–90.
 97. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Morris CP, van Daal A, Noble EP, et al. The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety*. 2009;26(1):28–33.
 98. Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT1A and 5-HT2 receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res*. 1993 Jun 25;615(1):87–94.
 99. Wittmann L, Schredl M, Kramer M. Dreaming in posttraumatic stress disorder: A critical review of phenomenology, psychophysiology and treatment. *Psychother Psychosom*. 2007;76(1):25–39.
 100. Woodward SH, Arsenault NJ, Murray C, Bliwise DL. Laboratory sleep correlates of nightmare complaint in PTSD inpatients. *Biol Psychiatry*. 2000 Dec 1;48(11):1081–7.
 101. Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Ma X, Mason JW. Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis*. 1992 May;180(5):321–5.
 102. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993 Jan;150(1):83–6.
 103. Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr;22(2):190–5.

Annexes

Critical Values of the Wilcoxon Signed Ranks Test

n	Two-Tailed Test		One-Tailed Test	
	$\alpha = .05$	$\alpha = .01$	$\alpha = .05$	$\alpha = .01$
5	--	--	0	--
6	0	--	2	--
7	2	--	3	0
8	3	0	5	1
9	5	1	8	3
10	8	3	10	5
11	10	5	13	7
12	13	7	17	9
13	17	9	21	12
14	21	12	25	15
15	25	15	30	19
16	29	19	35	23
17	34	23	41	27
18	40	27	47	32
19	46	32	53	37
20	52	37	60	43
21	58	42	67	49
22	65	48	75	55
23	73	54	83	62
24	81	61	91	69
25	89	68	100	76
26	98	75	110	84
27	107	83	119	92
28	116	91	130	101
29	126	100	140	110
30	137	109	151	120

Annexe 1 : Tableau des valeurs critiques du test de Wilcoxon

Questionnaire de sommeil de Spiegel

Nuit du au

Pour répondre, entourez le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

1/ Délai d'endormissement : Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous endormir la nuit dernière ?

- 5 Très peu de temps
- 4 Peu de temps
- 3 Moyennement de temps
- 2 Longtemps
- 1 Très longtemps (je suis resté éveillé très longtemps)
- 0 Ne sait pas

2/ Qualité du sommeil : Avez-vous bien dormi ?

- 5 Oui, de façon parfaite (d'un sommeil paisible, sans réveil nocturne)
- 4 Oui, bien
- 3 Moyennement bien
- 2 Non, mal
- 1 Non, très mal (sommeil agité, réveils fréquents)
- 0 Ne sait pas

3/ Durée du sommeil : Combien de temps avez-vous dormi ?

- 5 Très longtemps (je ne me suis pas réveillé spontanément)
- 4 Longtemps
- 3 Moyennement longtemps
- 2 Peu de temps
- 1 Très peu de temps (je me suis réveillé beaucoup trop tôt)
- 0 Ne sait pas

4/ Réveils nocturnes : Vous êtes-vous réveillé au cours de la nuit ?

- 5 Jamais (j'ai dormi d'une seule traite)
- 4 Rarement
- 3 Relativement souvent
- 2 Souvent
- 1 Très souvent (réveils répétés)
- 0 Ne sait pas

5/ Rêves : Avez-vous fait des rêves ?

- 5 Aucun
- 4 Quelques uns seulement
- 3 Modérément
- 2 Beaucoup
- 1 Enormément et des rêves particulièrement marquants
- 0 Ne sait pas

6/ Etat le matin : Comment vous sentez-vous actuellement ?

- 5 En excellente forme
- 4 En bonne forme
- 3 Moyennement en forme
- 2 En mauvaise forme
- 1 En très mauvaise forme : fatigué, abattu
- 0 Ne sait pas

Commentaires éventuels :

.....

.....

.....

.....

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 les 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 seront 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.

INTERET DE LA PRAZOSINE COMME TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES TROUBLES DU SOMMEIL LIES A UN ETAT DE STRESS POST TRAUMATIQUE

Résumé :

Introduction : Les troubles du sommeil observés dans les troubles psychiques post-traumatique (TPPT) sont un enjeu thérapeutique majeur. La Prazosine, antagoniste des récepteurs alpha1 adrénergiques, pourrait avoir un effet spécifique sur ces troubles. En France, elle est parfois prescrite hors AMM dans cette indication. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la Prazosine comme traitement adjuvant dans une population de sujets militaires suivis dans un service de psychiatrie.

Matériel et méthodes : Les dossiers de l'ensemble des patients suivis entre le 01/06/16 et le 01/06/17 présentant un TPPT ont été repris. Les patients ayant bénéficié d'un Questionnaire de Sommeil de Spiegel (QSS) dans les deux semaines précédant l'introduction de la Prazosine et dans les 4 à 6 semaines suivantes ont été inclus dans une base de données anonymisée. La significativité de la variation du score global et de certains sous score du QSS avant et après traitement a été mesurée avec un test de Wilcoxon pour échantillons appariés ($p < 0.05$).

Résultats : Au total, 15 sujets, de sexe masculin, âgés de 26 à 43 ans, principalement militaires du Rang (70%) ont répondu aux critères d'inclusion. Tous avaient un traitement (50%) ou plus avant l'introduction de la Prazosine. Les traitements les plus fréquemment prescrits étaient les antidépresseurs (73.3%), suivis des antipsychotiques à visée sédatrice (40%) et des anxiolytiques (33%). La médiane du score global du QSS variait de 14 à 12 avant et après traitement ($p = 0.36$, non significatif). La médiane du score cauchemar variait de 2 à 3 ($p = 0.22$, non significatif). Enfin, celle du score réveil ne variait pas significativement ($p = 0.10$).

Discussion : Cette étude ne permet pas de mettre en évidence un effet significatif de la Prazosine comme traitement adjuvant sur les troubles du sommeil liés au TPPT, mais ses limites sont nombreuses : faible effectif, absence de standardisation des posologies de Prazosine, traitement très disparates avant la mise en place, délais variable entre la passation du questionnaire et la mise sous traitement etc... Malgré cela, notre recueil de données indique une tendance à l'amélioration de certains items sous traitement. Ces premiers résultats plaident pour la réalisation d'une étude de plus grande envergure, multicentrique, prospective, utilisant un questionnaire mieux validé.

Mots-clés : Etat de Stress Post Traumatique, Prazosine, Troubles du sommeil

