



HAL
open science

**Les cauchemars dans l'état de stress post-traumatique.
Impact des séances de blocage de la reconsolidation
mnésique sous propranolol sur les cauchemars
post-traumatiques**

Claire Mallet

► **To cite this version:**

Claire Mallet. Les cauchemars dans l'état de stress post-traumatique. Impact des séances de blocage de la reconsolidation mnésique sous propranolol sur les cauchemars post-traumatiques. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01903535

HAL Id: dumas-01903535

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01903535>

Submitted on 24 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 28

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les cauchemars dans l'état de stress post-traumatique.
Impact des séances de blocage de la reconsolidation mnésique sous
propranolol sur les cauchemars post-traumatiques

Présentée et soutenue publiquement
le 21 mars 2018

Par

Claire MALLET

Née le 14 novembre 1987 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Mélanie Hannart, PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Fossati, PU-PH Président

Mme Le Professeur Caroline Dubertret, PU-PH

M. Le Professeur Bruno Millet, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe FOSSATI,

Pour la grande qualité de votre enseignement durant ma formation et pour votre soutien dans la préparation de ce travail,

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse,

Puissiez-vous recevoir ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude

A Monsieur le Professeur Bruno MILLET,

Pour m'avoir permis d'accéder aux données de l'étude dans le service et pour vos conseils au cours de la préparation de ma thèse,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mes respectueux remerciements

A Madame le Professeur Caroline DUBERTRET,

Pour m'avoir accompagnée dès le début de mon internat en psychiatrie et pour l'importance de votre enseignement durant mon internat,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Puissiez-vous voir ici le signe de ma profonde considération et de ma gratitude

A Madame le Docteur Mélanie HANNART,

Pour avoir accepté de diriger ma thèse,

Pour ta disponibilité, ta bonne humeur, tes encouragements et tes conseils tout au long de ce travail,

Sois sincèrement remerciée et trouve dans ce travail la marque de mon amitié.

Pour leur disponibilité, leur chaleureux accueil et leur aide bibliographique, merci à Madame le Professeur Arnulf en neurologie et à l'équipe de pharmacologie de la Pitié Salpêtrière.

A chacun des médecins rencontrés au cours de mon internat, pour votre contribution à ma formation,

A mes co-internes de santé publique et de psychiatrie, pour les discussions cliniques tout comme les franches parties de rigolade,

Aux infirmiers, infirmières, assistantes sociales, art-thérapeute, ergothérapeute, éducateurs, psychologues, merci d'avoir fait de chaque stage d'internat une période riche en apprentissage et en rencontres,

A tous les patients, pour avoir contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

Avant tout, à mes parents, que m'ont toujours soutenue et encouragée, un immense merci pour votre amour et votre fierté, qui font de moi la jeune femme et le médecin que je deviens.

Maman, j'aurais tellement aimé que tu vois ce travail.

Papà, merci pour tes relectures attentives et ta présence.

A ma famille et en particulier Mamie Thérèse, qui était si heureuse de voir sa petite-fille chérie sur les traces de son arrière-grand-père.

A mes ami(e)s médecins et non médecins, merci pour votre amitié et pour tous les moments partagés et à venir.

A mon futur mari, Vincent, merci pour ta relecture, ton aide pour les "nuages" et mille petits détails qui changent tout.

Surtout, Vincent, pour nos rêves qui se réalisent.

A Alixane et Jean-Olivier,

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	5
ABREVIATIONS	8
AVANT-PROPOS	9
PARTIE I	10
1. <i>Le traumatisme psychique</i>	11
2. <i>L'état de stress post-traumatique</i>	11
2.1. Contexte historique	11
2.2. Critères cliniques	12
2.3. Epidémiologie	14
2.4. Approche étiopathogénique	15
2.4.1. Théorie psychanalytique	15
2.4.2. Théorie cognitiviste et comportementale	16
2.4.3. Mécanismes neurobiologiques	16
2.4.4. La mémoire et l'état de stress post-traumatique	19
2.5. Traitements de l'ESPT	20
2.5.1. Médicamenteux	20
2.5.2. Non médicamenteux	21
3. <i>Sommeil, rêve et cauchemar</i>	22
3.1. Architecture du sommeil normal	22
3.1.1. Phases de sommeil et rêves	22
3.1.2. Neurophysiologie des rêves	23
3.1.2.1. Localisation anatomique des rêves	24
3.1.2.2. Les neurotransmetteurs impliqués dans l'activité onirique	25
3.2. Rêve et cauchemar : définitions	26
3.3. Analyse des rêves	27
3.3.1. Mesure qualitative des rêves	27
3.3.2. Mesures quantitatives des rêves	27
3.4. Fonctions des rêves	28
3.4.1. Fonctions adaptatives	28
3.4.2. Apprentissage	29
4. <i>Les cauchemars dans l'ESPT</i>	30
4.1. Particularités des cauchemars traumatiques	30
4.2. Traitements des cauchemars traumatiques	32
4.2.1. Médicamenteux	32
4.2.1.1. Prazosine	33
4.2.1.2. Autres molécules	34
4.2.2. Non médicamenteux	34
4.2.2.1. Thérapie cognitivo-comportementale	34
4.2.2.2. Imagery rehearsal therapy (IRT)	35
4.2.2.3. Exposure, relaxation, and rescripting therapy (ERRT)	35
4.2.2.4. Technique du rêve lucide	36
4.2.2.5. Hypnose	36
PARTIE II	37
INTRODUCTION	38
1. <i>Présentation générale de l'étude ParisMem</i>	39

1.1.	Descriptif du protocole	39
1.2.	Questionnaire utilisé : la PCL-S	40
1.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion	40
1.4.	Descriptif d'une séance	41
2.	<i>Principe du blocage de la reconsolidation mnésique avec propranolol</i>	43
2.1.	Le propranolol : classe, mécanisme d'action	43
2.2.	La reconsolidation mnésique	44
2.3.	Le blocage de la reconsolidation par propranolol	44
2.4.	Les effets connus du propranolol sur les cauchemars	46
MATERIEL ET METHODES		48
1.	<i>Design de l'étude</i>	48
1.1.	Caractéristiques	48
1.2.	Population	48
1.3.	Critère de jugement principal	49
2.	<i>Analyses effectuées</i>	49
2.1.	Analyses de l'évolution de la PCL-S et des cauchemars	49
2.2.	Analyse en sous-groupes	50
RESULTATS		51
1.	<i>Patients inclus</i>	51
1.1.	Nombre	51
1.2.	Caractéristiques	53
2.	<i>Analyse des résultats</i>	55
2.1.	Comparaison avant et après le protocole	55
2.1.1.	Concernant la PCL-S	55
2.1.2.	Analyse de sensibilité	56
2.1.3.	Concernant les cauchemars	56
2.2.	Cinétique d'évolution au cours du temps	59
2.2.1.	Concernant la PCL-S	59
2.2.2.	Concernant les cauchemars	59
2.3.	Evolution comparée de la PCL-S et des cauchemars	60
2.4.	Analyses en sous-groupes	62
2.4.1.	Analyse des patients avec les cauchemars initiaux sévères	62
2.4.2.	Analyse des patients avec des cauchemars absents ou modérés initialement	63
2.4.3.	Délai depuis l'évènement traumatique et type de traumatisme	63
2.4.4.	Description du groupe sans propranolol	64
2.5.	Tolérance du propranolol	64
DISCUSSION		65
1.	<i>Synthèse des résultats comparés à la littérature</i>	65
1.1.	Caractéristiques de la population	65
1.1.1.	Sex-ratio de l'échantillon	65
1.1.2.	Présence d'un antécédent d'évènement traumatique	65
1.1.3.	Comorbidités	66
1.1.4.	Sévérité de l'ESPT	66
1.2.	Evolution clinique	67
1.2.1.	Concernant l'état de stress post-traumatique	67
1.2.2.	Concernant les cauchemars	68
1.3.	Analyses en sous-groupes	69
1.3.1.	Sous-groupe avec cauchemars initiaux sévères	69
1.3.2.	Sous-groupe selon le délai depuis le traumatisme	70
2.	<i>Limites</i>	70
CONCLUSION		73

BIBLIOGRAPHIE

75

ANNEXES

92

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVP : Accident de la voie publique

CIM : Classification internationale des maladies

DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, en français manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECG : Electrocardiogramme

ESPT : Etat de stress post-traumatique

HAS : Haute autorité de santé

IMAO : Inhibiteur de la monoamine-oxydase

INPES : Institut National d'Education et de Prévention pour la Santé

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

IRT : Imagery rehearsal therapy, en français thérapie par révision et répétition de l'imagerie mentale

ITT : Analyse en intention de traiter

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SNA : Système nerveux autonome

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

AVANT-PROPOS

L'état de stress post-traumatique survient chez un quart des personnes exposées à un évènement traumatique, ce qui représente près de 10% de la population générale. Ce trouble est un enjeu de santé publique actuel majeur, tant sur le plan sociétal qu'individuel, du fait des conséquences importantes sur la qualité de vie des victimes.

Les rêves pénibles en lien avec le traumatisme, communément appelés cauchemars, font partie des symptômes d'intrusion présents dans l'état de stress post-traumatique. En population générale, les cauchemars sont des phénomènes nocturnes ordinaires, non pathologiques. Mais dans le cadre d'un état de stress post-traumatique, les cauchemars deviennent pathologiques car ils sont récurrents, intrusifs et aggravent les troubles du sommeil. Ils concernent la quasi-totalité des patients et sont difficilement soignés. C'est pourquoi tenter d'avancer dans la compréhension de ces phénomènes est primordial pour leur prise en charge.

Le travail de thèse que nous présentons ici s'inscrit dans cette réflexion. Il se divise en deux parties.

Nous aborderons d'abord plusieurs notions théoriques tels que l'état de stress post-traumatique, le sommeil, les rêves et les cauchemars, afin de contextualiser notre propos.

Puis nous présenterons notre étude concernant les cauchemars dans l'état de stress post-traumatique, étude menée chez un groupe de patients inclus dans le protocole de recherche "Paris Mémoire Vive" (ParisMem) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. La prise en charge dans ce protocole repose sur le blocage de la reconsolidation mnésique, dont le principe consiste à réactiver un souvenir traumatique tout en diminuant sa connotation émotionnelle par l'action du propranolol. Notre interrogation porte donc sur l'évolution spécifique des cauchemars dans ce contexte, dans la mesure où le propranolol est connu pour induire des cauchemars en cas d'administration au long cours.

PARTIE I

1. Le traumatisme psychique

Le psychiatre militaire Louis Crocq, théoricien principal du psychotraumatisme, le définit comme “un phénomène d'effraction du psychisme et de débordement de ses défenses par les excitations violentes afférentes à la survenue d'un événement agressant ou menaçant pour la vie ou pour l'intégrité (physique ou psychique) d'un individu qui y est exposé comme victime, témoin ou acteur“ (Chidiac & Crocq, 2010).

Cette définition se rapproche de celle du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) décrivant le psychotraumatisme comme les “troubles présentés par une personne ayant vécu un ou plusieurs événements traumatiques ayant menacé son intégrité physique et psychique ou celle d'autres personnes présentes, ayant provoqué une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur“ (American Association APA, 2013).

Il s'agit donc d'un stress extrême, imprévu, subit, comportant un danger de mort ou de destruction, devant lequel le sujet est vulnérable et impuissant.

Il existe deux types de traumatismes. Ceux de type I sont liés à un événement traumatique unique, ayant un début et une fin bien définis (incendie, agression, catastrophe naturelle). Ceux de type II sont liés à des événements répétés ou menaçant de se reproduire à tout instant (violence familiale, abus sexuels répétés, faits de guerre). Dans les deux cas, ils peuvent être collectifs (conflit armé, attentat terroriste, catastrophe naturelle ou industrielle) ou individuels (agression individuelle sexuelle, physique ou psychique, maltraitance ou violence intrafamiliale).

A l'heure actuelle, le DSM-5 ne retient pas le diagnostic de traumatisme complexe lorsque les types I et II sont intriqués, par exemple en cas de faits de guerre répétée sur plusieurs semaines.

2. L'état de stress post-traumatique

2.1. Contexte historique

L'observation de symptômes psychotraumatiques a été décrite à plusieurs reprises dans l'histoire militaire.

Dans l'Antiquité, Hérodote raconte l'histoire d'un guerrier athénien atteint de "cécité émotionnelle" en pleine bataille de Marathon en 490 av J-C (Crocq, 1999). Les héros de l'Antiquité sont décrits par Lucrèce comme des "hommes aux actions grandes et violentes, dans leurs rêves ils revivent leurs exploits et affrontent la mort". Au-Moyen Age, des œuvres littéraires décrivent des guerriers pétris d'effroi pendant la guerre de Cent Ans. Il existe aussi des témoignages de personnes frappées d'hallucinations ou de cauchemars terrifiants après des massacres comme celui de la Saint-Barthélémy en 1572 ou pendant la Révolution (Clastot & Navarre, 2013). Pendant les guerres napoléoniennes, le syndrome du "vent du boulet" fait référence à l'état stuporeux de soldats épargnés de justesse par la chute d'un boulet à leurs côtés. Lors de la première guerre mondiale, de très nombreux soldats présentèrent des symptômes regroupés plus tard sous le terme de "réaction post-traumatique". Le Larousse médical de guerre paru en 1917 recommandait le repos et les activités manuelles comme traitement de ces troubles (Larousse & Galtier-Boissière, 1917). Suite aux génocides de masse de la deuxième guerre mondiale, on parle de "syndrome d'épuisement des déportés" et le "syndrome de la culpabilité du survivant" est décrit.

Devant cette clinique spécifique, le DSM-I, paru en 1952, consacre un paragraphe à la "réaction à un stress excessif" pour indiquer ces états dits transitoires de sidération des militaires. Ce diagnostic est modifié dans le DSM-II en 1968, au profit du terme "réaction situationnelle". Et en 1980, le DSM-III fait apparaître le terme d'état de stress post-traumatique (ESPT) et l'intègre aux troubles anxieux, en le définissant comme "une détresse suite à un événement hors du commun" (Guay, 2016).

C'est principalement au décours de la guerre du Vietnam que les études scientifiques concernant l'ESPT connaissent leur essor. Les médecins américains voient alors revenir des vétérans invalidés par des symptômes récurrents tels que le repli social, l'insomnie, les cauchemars et l'angoisse massive, en lien avec ce qu'ils ont vécu au combat (Pruiksma et al., 2016). C'est notamment grâce à ces études que le syndrome post-traumatique est aujourd'hui connu et précisément défini cliniquement.

2.2. Critères cliniques

Le temps écoulé entre l'évènement traumatogène et l'apparition des symptômes permet de distinguer :

- l'état de stress immédiat adapté ou dépassé, qui s'observe dans les quarante-huit premières heures,

- l'état de stress post-immédiat, qui s'observe entre le deuxième et le trentième jour après l'évènement,
- et l'ESPT qui est défini après un mois d'évolution des troubles. Il est considéré de survenue différée si les symptômes apparaissent au moins six mois après exposition au facteur de stress, par décompensation tardive ou par réactivation d'un ESPT après une période sans symptômes.

D'après le DSM-5, les critères diagnostiques de l'ESPT sont :

- Critère A : exposition à la mort, à des blessures graves, ou à la violence sexuelle, effective ou potentielle, de façon directe ou indirecte
- Critère B : présence d'éléments d'intrusion "récurrents, involontaires et envahissants", souvenirs, rêves pénibles ou flash-backs en lien avec l'évènement
- Critère C : mécanismes d'évitement des pensées et/ou de rappels de l'évènement
- Critère D : altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à l'évènement traumatique.
- Critère E : réactivité associée à l'évènement, dont hypervigilance, irritabilité, troubles neurovégétatifs, troubles du sommeil
- Critère F : durée des troubles supérieure à un mois
- Critère G : altération du fonctionnement socio-professionnel

On note deux modifications récentes apparues dans la 5^{ème} version du DSM.

Tout d'abord d'après le critère A, les sujets indirectement exposés à un évènement traumatique peuvent aussi présenter des symptômes considérés comme des signes d'un ESPT. C'est ce que confirme l'étude épidémiologique française IMPACTS réalisée suite aux attentats de janvier 2015, en indiquant que le risque de développer un ESPT est aussi élevé pour les proches de victimes que pour les victimes elles-mêmes (Vandentorren et al., 2015). Le risque de développer un ESPT a également été élargi aux professionnels concernés par des évènements traumatiques de grande ampleur tels que les pompiers, les soignants, les services de voirie et les services funéraires. Une étude japonaise a d'ailleurs été menée suite au tsunami de 2011, comparant le risque de développer un ESPT selon les corps de métiers concernés. Les pompiers étaient moins touchés que les personnels médicaux ou municipaux de la voirie. D'après les auteurs, être préparé en amont à ce type d'intervention puis bénéficier de débriefing en équipe ainsi que d'un temps de repos après le drame, aurait permis aux pompiers d'être mieux protégés

contre le risque d'ESPT par rapport aux autres professionnels exposés (Sakuma et al., 2015). La deuxième modification apparue dans la 5^{ème} version du DSM concerne le critère D qui est un ajout quant à la potentielle dimension dépressive accompagnant l'ESPT.

La description clinique de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10, 2008) est sensiblement la même que celle du DSM-5.

Enfin, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) résume ces critères diagnostiques en une triade clinique : symptômes de reviviscence, symptômes d'évitement et hyperréactivité (OMS, 2013).

2.3. Epidémiologie

D'après les données de la littérature, près d'un tiers de la population générale serait exposée à un évènement traumatogène au cours de la vie. Le risque de développer un ESPT étant de 24% après chaque exposition à un évènement traumatisant, la prévalence de l'ESPT sur la vie entière est donc estimée entre 7 et 10% dans la population générale (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995). Certaines études retrouvent une prévalence plus élevée chez les femmes, entre 13 à 18% (Breslau, 2016). Ces chiffres sont extraits des données américaines et les valeurs retrouvées en France seraient moindres d'après certaines études, avec une prévalence de 4% chez les hommes et 8% chez les femmes (Alonso et al., 2004). Une des hypothèses serait une demande de soins plus élevée et culturellement mieux admise chez les femmes.

Les estimations après les attentats de Paris et Nice rapportent qu'environ un tiers des victimes, proches de victimes et services de premiers secours a développé un ESPT (Carli et al., 2017). Certains cas apparaissent de manière différée, plusieurs mois après le premier évènement, lors d'un deuxième évènement traumatique. Par exemple, certaines victimes des attentats de Paris en janvier 2015 ont commencé à développer des troubles post-traumatiques après ceux de novembre 2015, ou à l'annonce de l'attentat de Bruxelles en mars 2016 ou de Nice en juillet 2016 (Santi, 2016). C'est pour répondre à la demande de soins psychiatriques de ces patients que l'étude ParisMem a été mise en place.

Quant au pronostic, un tiers des patients guérit en trois mois, mais la durée moyenne d'un ESPT est de trois ans, sans toutefois tenir compte des éventuels traumatismes multiples. De plus, dans un quart des cas l'ESPT persiste au-delà de cinq ans (Kessler et al., 1995). Il existe aussi des

évolutions avec rémission partielle des symptômes puis des rechutes lors de stimuli évocateurs de l'évènement comme les dates anniversaires (Lempérière, 1977).

2.4. Approche étiopathogénique

2.4.1. Théorie psychanalytique

Pour les théoriciens analytiques, les symptômes surviennent quand le traumatisme dépasse les capacités adaptatives du sujet et les fonctions du Moi.

Dans son ouvrage *L'Automatisme psychologique*, Janet est le premier à décrire le traumatisme psychique comme “des excitations liées à un événement violent qui viennent frapper le psychisme, y pénètrent par effraction, et y demeurent ensuite comme un corps étranger“. Peut s'y associer une reviviscence de sensations et d'images brutes, que Janet nomme des “idées fixes“ non “abrégées“, c'est-à-dire non élaborées psychiquement (Tremblay, 2005).

De son côté, Freud définit le traumatisme comme “une expérience d'absence de secours dans les parties du Moi, qui doit faire face à une accumulation d'excitation, qu'elle soit d'origine externe ou interne, et que le Moi ne peut maîtriser“. Il rejoint la dimension avancée par Janet d'effraction dynamique par le traumatisme dans les défenses du psychisme, et théorise d'autre part l'absence de signifiant car le traumatisme ne prend pas sens dans le continuum de l'existence (Freud, 1920).

De même, Lacan estime que l'évènement traumatique nous met de manière violente et subite en contact avec le réel de la mort, sans laisser la possibilité à notre système signifiant (c'est-à-dire l'ensemble de nos représentations mentales et symboliques, notre culture, notre langage) de servir d'écran protecteur. L'expérience traumatique renvoie aux angoisses archaïques d'anéantissement, le sujet frôle l'anéantissement de soi et le sentiment narcissique d'invulnérabilité s'effondre.

Kardiner explique dans son ouvrage *Les Névroses traumatiques de guerre* que les capacités psychiques adaptatives sont débordées sous l'impact d'excitations exceptionnellement violentes. Il ne reste comme solution au sujet agressé que la rétraction sur lui-même, ou la dissociation ; d'où les symptômes d'inhibition, de sidération, les perturbations neurovégétatives et la dépersonnalisation, qui correspondent à une tentative d'adaptation du sujet à l'insupportable (Crocq, 1999 ; Kardiner, 1941).

C'est ce que Ferenczi nomme la “psychose passagère post-traumatique“. Il considère que seule l'autodestruction de sa cohésion psychique peut délivrer le sujet d'une telle angoisse, “évitant

la destruction totale et permettant une reconstitution de soi à partir des fragments“ (Dupont, 2000).

Pour ces auteurs, le traumatisme représente donc un choc extrêmement brutal et dénué de sens, ne permettant pas au sujet d'utiliser ses capacités adaptatives pour y faire face. Cette théorie rejoint l'adaptabilité travaillée en thérapie cognitivo-comportementale.

2.4.2. Théorie cognitiviste et comportementale

Selon la théorie cognitivo-comportementale, l'assimilation est le fait d'intégrer de nouvelles données environnementales aux patterns comportementaux préexistants, pour s'adapter aux conditions extérieures. En d'autres termes, les pensées et les comportements d'un sujet dépendent de ses expériences antérieures. Mais un traumatisme ne fait appel à rien de ce que le sujet connaît ; l'ESPT survient alors si les informations émotionnelles dépassent les capacités d'assimilation cognitive.

Les thérapies cognitives mettent l'accent sur la méta-cognition, c'est-à-dire la conscience de sa propre pensée pour modifier des schémas cognitifs répétitifs si ceux-ci sont pathologiques. (Dunmore, Clark, & Ehlers, 2001). D'ailleurs, plusieurs études confirment que les pensées intrusives négatives ou l'auto-attribution d'évènements négatifs augmentent le risque de développer un ESPT après un accident (Dunmore et al., 2001 ; Joseph, Brewin, Yule, & Williams, 1991).

Les phénomènes de reviviscence sont considérés selon cette théorie comme une réaction physique à un biais cognitif car ils peuvent être provoqués par des stimuli variés rappelant l'évènement stressant initial (image, bruit, odeur). Des stimuli a priori neutres émotionnellement entraînent une reviviscence par conditionnement "pavlovien".

Ces théories psychodynamiques et cognitivo-comportementale sont sous-tendues par des explications neuroanatomiques impliquant le système limbique et le cortex pré-frontal.

2.4.3. Mécanismes neurobiologiques

La réponse cérébrale à l'évènement stressant implique les structures archaïques du système limbique, notamment l'hippocampe et l'amygdale qui possèdent des connexions importantes avec le cortex pré-frontal.

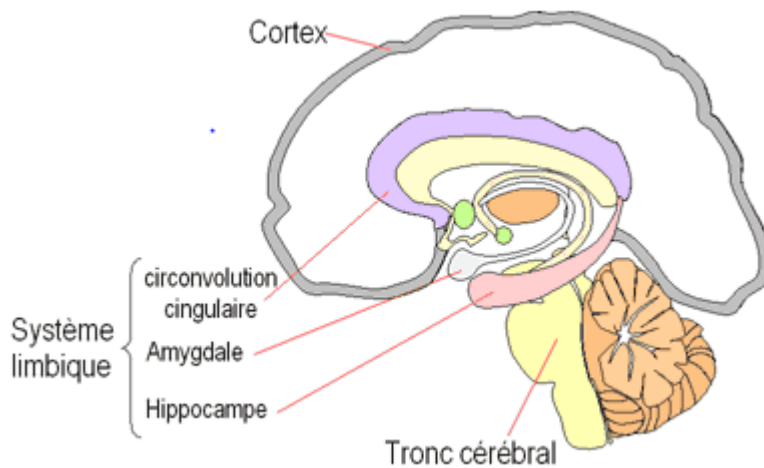


Schéma 1. Ce schéma représente les structures impliquées dans la réponse au stress (hippocampe, amygdale, cortex cingulaire, cortex pré-frontal).

L'hippocampe est situé dans le lobe temporal médian. Il est le siège de l'encodage de la mémoire épisodique, c'est-à-dire l'acquisition de multiples détails perceptivo-sensoriels de l'environnement, et permet ainsi la mémorisation du contexte de l'évènement.

L'amygdale est un noyau pair situé dans la région antéro-interne du lobe temporal. Elle joue un rôle crucial dans la détection d'un danger et la réaction physique en induisant la sécrétion de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) par contrôle du système nerveux autonome sympathique via le tronc cérébral, et la sécrétion de cortisol par le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Par ailleurs, elle module la connotation émotionnelle des événements.

L'activation coordonnée de l'hippocampe et de l'amygdale est nécessaire pour constituer la mémoire à long-terme des événements contenant une valence émotionnelle (Richter-Levin & Akirav, 2000).

Le cortex pré-frontal médian joue un rôle dans l'extinction de la peur, tandis que le cortex antérieur, en lien avec l'amygdale, est responsable de la détection du danger. De son côté, le thalamus, composé de deux noyaux diencephaliques, transfère les informations sensorielles périphériques vers le cortex.

Grâce à l'imagerie structurale, on constate des anomalies neuro-anatomiques de ces structures chez les sujets psychotraumatisés. L'atrophie hippocampique serait une conséquence des concentrations excessives de glucocorticoïdes (cortisol) relarguées lors du stress, ayant un effet neurotoxique sur les neurones hippocampiques (McEwen, 2007). Le volume du cortex pré-frontal et du cortex antérieur médian est aussi réduit, conséquence du stress chronique lié à

l'événement traumatique (Felmingham et al., 2009 ; Pitman et al., 2012 ; Kasai et al., 2008). L'imagerie fonctionnelle chez ces sujets permet d'observer une hypoactivité de l'hippocampe, du cortex pré-frontal et du cortex antérieur (Dégeilh et al., 2013), et inversement une hyper-réactivité de l'amygdale, sans qu'il y ait d'altération anatomique notable de l'amygdale (Etkin & Wager, 2007) (Pitman et al., 2012). Cette hyperactivation amygdalienne explique que tout stimulus en lien avec le souvenir traumatique entraîne une réactivité émotionnelle très intense (Clastot & Navarre, 2013).

Une hypothèse serait que ces anomalies anatomiques (atrophie et réactivité inadéquate du système limbique) soient pré-existantes chez certains sujets et constituent un facteur de vulnérabilité à des traumatismes ultérieurs (Pruessner et al., 2010). Un défaut d'inhibition du cortex préfrontal médian vers l'amygdale serait à l'origine du biais attentionnel pour la menace, de l'augmentation de la réponse de peur, ainsi que du défaut de régulation émotionnelle (Dégeilh et al., 2013). C'est pourquoi la nature des expériences antérieures influencerait la façon dont un individu va réagir à un stress environnemental, et l'antécédent de traumatisme est considéré comme un facteur de risque d'ESPT lors d'un traumatisme ultérieur (Rutter et al., 1997).

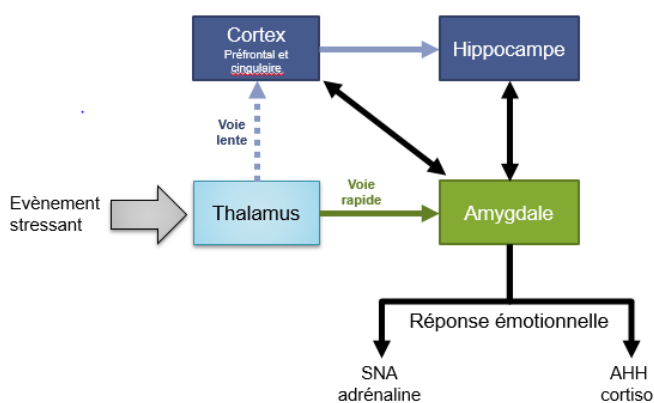


Figure 1. Cette figure représente le système de réaction à un stress classique (non traumatique).

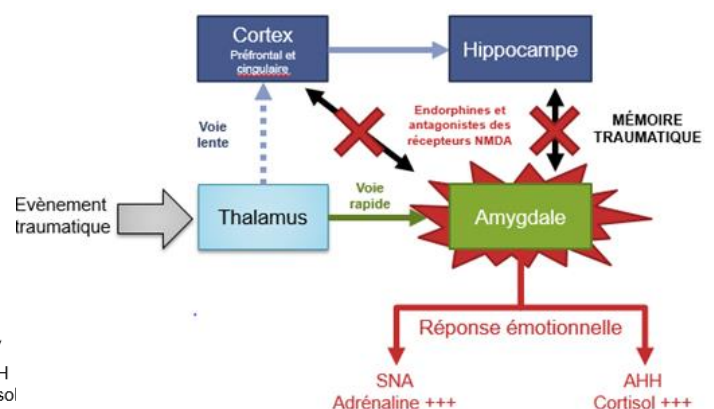


Figure 2. Cette figure représente le fonctionnement du système limbique lors d'un stress extrême (événement traumatique).

Les circuits de réaction et régulation à un stress impliquent ces structures anatomiques, et sont différents selon qu'il s'agit d'un stress "classique" ou d'un traumatisme, qui est un stress excessif.

Lors d'un stress classique (figure 1), la voie courte thalamo-amygdalienne est d'abord activée pour réagir face au danger grâce à la libération d'adrénaline et de cortisol, puis la voie longue

thalamo-cortico-amygdalienne s'enclenche pour moduler et atténuer la réponse amygdalienne par analyse du cortex. Le stress cesse et l'information devient un souvenir "classique", explicite et conscient, par encodage dans l'hippocampe.

Mais dans le cas d'un évènement excessivement stressant (figure 2), l'amygdale reste hyperactivée et l'hypersécrétion de cortisol et de catécholamines devient toxique pour l'organisme. Pour protéger l'organisme des doses toxiques de catécholamines (comportant un risque cardio-vasculaire), des endorphines et antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) du système glutamatergique sont libérés, et déconnectent l'amygdale du reste du système limbique (Alberini, 2011). Même si l'exposition au stress se poursuit, les endorphines provoquent une analgésie physique et la déconnexion de l'amygdale un équivalent d'anesthésie psychique. Le sujet se trouve en situation de dissociation ponctuelle péri-traumatique, avec la sensation décrite par les victimes d'irréalité de la situation et de dépersonnalisation, expliquant plus tard une narration fragmentée du trauma. Cette déconnexion entre l'amygdale et l'hippocampe est à l'origine de la mémoire traumatique, réactivée dans les flash-backs et les cauchemars.

2.4.4. La mémoire et l'état de stress post-traumatique

La mémoire et ses altérations spécifiques dans l'ESPT (hypermnésie ou amnésie partielle de certains souvenirs, défaut d'inhibition conduisant aux symptômes d'intrusion) nous intéressent particulièrement car ils contribuent à la persistance des reviviscences et des cauchemars.

La mémorisation s'articule en trois étapes : encodage, consolidation, récupération du souvenir. La déconnexion amygdalo-hippocampique qui survient lors de l'évènement traumatique citée précédemment conduit à des troubles au moment de l'encodage du souvenir (Dégeilh et al., 2013). D'une part, la mémoire contextuelle stockée dans l'hippocampe est diminuée et fragmentée. D'autre part dans l'amygdale, on constate une hypermnésie des émotions négatives et un biais attentionnel en faveur de la menace (Dayan, 2008). Même à distance du traumatisme, l'interprétation négative des affects et le biais attentionnel en faveur de la menace se poursuivent, ainsi que cette mémoire épisodique fragmentée, ce qui empêche d'intégrer de façon cohérente l'évènement comme un souvenir classique (Brewin, 2011).

A cause de cet encodage initial pathologique, à chaque rappel de l'évènement, le sujet se retrouve dans un état émotionnel identique à celui dans lequel il se trouvait au moment de

l'encodage (effroi, terreur) (Kroes et al., 2016). C'est ce qui rend la mémoire traumatique immuable, c'est-à-dire que les affects restent toujours aussi intenses au cours du temps.

De plus, certains auteurs font l'hypothèse que les symptômes d'intrusion de l'ESPT (reviviscences et cauchemars) relèvent d'un encodage différent des souvenirs classiques. Ils seraient constitués par les éléments auxquels le sujet est exposé au moment où l'amygdale est hyperactivée et dissociée de l'hippocampe et la connotation émotionnelle associée était exacerbée au moment de l'encodage initial. En d'autres termes, les reviviscences et les cauchemars sont les souvenirs intrusifs des éléments les plus marquants ou terrifiants lors de l'évènement. C'est ce que confirment des études en imagerie fonctionnelle en montrant que, parmi de nombreuses images entraînant une réaction de peur, celles qui resurgissent sous forme de reviviscences sont celles pour lesquelles l'amygdale était majoritairement activée (Alberini, 2011; Bourne, Mackay, & Holmes, 2013; Whalley et al., 2013). Par la suite, les reviviscences et les cauchemars sont déclenchés par des stimuli internes ou externes. Ils surgissent en mémoire de manière automatique et involontaire à cause du défaut d'inhibition par le cortex pré-frontal (Conway, 2005).

Peut-être serait-il possible de "réparer cet encodage erroné" au décours immédiat de l'évènement ? Pour Holmes et collaborateurs, jouer à Tetris avant que le souvenir soit consolidé, c'est-à-dire dans les six heures qui suivent l'exposition stressante, permettrait de diminuer les souvenirs intrusifs comparativement aux autres souvenirs (Holmes, James, Coode-Bate, & Deebroose, 2009). L'étude ParisMem s'inscrit dans ce postulat et propose de "réparer" le souvenir en modulant progressivement la mémoire traumatique lors de la récupération et de la reconsolidation mnésique.

2.5. Traitements de l'ESPT

2.5.1. Médicamenteux

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'utilisation d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) en première intention (paroxétine, sertraline) (Stein, Zungu-Dirwayi, van Der Linden GJ, & Seedat, 2000). La durée initiale recommandée est de 12 semaines. En deuxième intention, on peut utiliser un autre IRS ou les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine). Si les problèmes de sommeil sont importants, un traitement

hypnotique de courte durée peut être proposé. L'efficacité de l'association thérapie cognitivo-comportementale et IRS est supérieure à celle de chaque traitement seul.

Par ailleurs, il est rappelé l'importance de traiter les comorbidités associées telles que la dépression, le risque de suicide ou les addictions (HAS, 2007).

2.5.2. Non médicamenteux

D'après les recommandations de la HAS, le traitement de choix est la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ou l'EMDR (désensibilisation avec mouvements oculaires) (HAS, 2007).

La TCC est centrée sur le traumatisme. Elle allie psycho-éducation, entraînement à la gestion de l'anxiété, correction des biais cognitifs, exposition en imagination ou *in vivo*. La thérapie dure généralement de 8 à 12 séances en cas d'un traumatisme unique, mais peut être prolongée en cas de traumatismes multiples ou de troubles comorbides (Foa, Keane, Friedman & Cohen, 2010; NICE Pathways, 2015).

En particulier, la thérapie par réexposition est basée sur l'évocation répétée du souvenir de l'événement traumatique dans un contexte sécurisant. L'objectif est l'atténuation de l'anxiété et la réduction de la réaction de peur grâce au phénomène d'habituation. Comme nous le verrons, ce type de psychothérapie est proposé en association à l'administration de propranolol dans l'étude ParisMem.

L'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing ou en français mouvements oculaires de désensibilisation et de retraitement) repose sur des stimulations sensorielles bilatérales alternées, principalement des mouvements oculaires répétés de gauche à droite.

Cette technique a initialement été développée par Francine Shapiro, thérapeute comportementaliste américaine. Elle avait constaté de façon empirique au cours d'une promenade dans l'allée d'un parc, que le mouvement de balancier de son regard sur les arbres de chaque côté de l'allée diminuait ses angoisses liées à un cancer dont elle souffrait. Les premières expérimentations sur des vétérans de la guerre du Vietnam ont permis une diminution clinique de la symptomatologie post-traumatique (Shapiro, 2014).

Sur le plan neurophysiologique, l'activation alternée des hémisphères cérébraux améliorerait la récupération de la mémoire épisodique et faciliterait un travail de reconnexion de modules de

traitement de l'information, émotionnels, mnésiques et comportementaux, dissociés par le traumatisme (Parker, Buckley, & Dagnall, 2009).

La thérapie se décompose en 3 étapes :

- l'exposition en imagination à des images évoquant les événements traumatiques ;
- la partie cognitive où le patient remplace les pensées négatives associées aux images par des pensées positives ;
- la pratique de mouvements oculaires saccadés en suivant les mouvements rapides de gauche à droite de l'index du thérapeute.

Enfin d'après la HAS, l'hypnose peut être bénéfique pour le traitement de certains symptômes (douleurs, anxiété, cauchemars) (HAS, 2007).

La rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation ou en français stimulation magnétique transcrânienne) est parfois proposée en traitement adjuvant lorsque la réponse aux thérapeutiques habituelles est insuffisante.

La psychothérapie de type psychodynamique est aussi pratiquée.

3. Sommeil, rêve et cauchemar

3.1. Architecture du sommeil normal

3.1.1. Phases de sommeil et rêves

Chez l'adulte, le sommeil correspond à une succession de quatre ou cinq cycles de phases de sommeil dit "lent", entrecoupées de phases de sommeil dit "paradoxal". Le sommeil lent ne comporte pas de mouvements oculaires et un certain tonus postural subsiste. Ses phases numérotées de 1 à 4 comportent des activités électriques de plus en plus lentes, et durent environ 80 minutes (J. Allan Hobson, 2009). Le sommeil paradoxal associe une activité cérébrale intense, un relâchement musculaire et des mouvements oculaires rapides. Chaque phase de sommeil paradoxal dure environ 20 minutes (Clemente, 2012). A la fin de chaque cycle, il peut se produire un bref éveil que le dormeur oublie généralement. La fin du sommeil survient suite à des stimulations telles que la lumière, le bruit ou la reprise de l'activité corticale.

Classiquement, on considère que les rêves ont lieu majoritairement en phase de sommeil paradoxal. Certes, la grande majorité (83 %) des rêves et des cauchemars ont lieu pendant le sommeil paradoxal (Foulkes, 1962). Mais en réalité, il existe aussi des rêves pendant les phases de sommeil lent ; en sommeil lent les rêves sont simples, plutôt comme des bribes de pensées ou des contenus visuels épurés (Clemente, 2012; Horikawa, Tamaki, Miyawaki, & Kamitani, 2013). Au sein du sommeil lent, les rêves sont plus nombreux au stade 2 qu'aux stades 3 ou 4 (Foulkes, 1962). L'activité mentale du dormeur s'enrichit tout au long de la nuit de perceptions sensorielles (images, sons, sensations) et d'émotions. En sommeil paradoxal, les récits sont longs, bizarres, connotés d'émotions intenses, avec des interactions sociales agressives (Cavallero, Cicogna, Natale, Occhionero, & Zito, 1992; McNamara et al., 2010). Cependant, des scénarios complexes surviennent même en dehors du sommeil paradoxal. Même en supprimant le sommeil paradoxal par IMAO, Oudiette et collaborateurs ont retrouvé quelques rêves complexes, avec des scénarios riches et bizarres (Oudiette et al., 2012).

Dans un cauchemar, le sujet a du mal à discerner le caractère externe ou interne de la source de ses perceptions. Pour Hobson et collaborateurs, l'explication serait un déficit des mécanismes d'auto-contrôle sous-tendus par les lobes frontaux (J. Allan Hobson, 2009). Cela engendre parfois la conviction du caractère réel de l'expérience onirique. Les cauchemars en sommeil paradoxal semblent très réels, même si paradoxalement des éléments de la réalité quotidienne se trouvent mêlés à des phénomènes bizarres, confus et déroutants (Jouvet, 1992 ; Marchand, 2015). D'autres auteurs estiment toutefois qu'on peut développer au réveil une certaine auto-critique et un contrôle de soi (Kahan & LaBerge, 2011).

Le sommeil paradoxal est fractionné chez les patients traumatisés, et Vanderheyden fait l'hypothèse que l'ESPT serait corrélé à une mauvaise adaptation du sommeil paradoxal (Vanderheyden et al., 2015).

3.1.2. Neurophysiologie des rêves

Nous allons présenter les grands mécanismes de neurophysiologie des rêves, afin d'éclairer notre propos concernant l'action potentielle du propranolol sur les cauchemars dans l'ESPT.

3.1.2.1. Localisation anatomique des rêves

Les mécanismes de maintien de l'éveil et d'endormissement impliquent le locus coeruleus, un noyau sous-cortical situé dans le tronc cérébral. Tout d'abord, le mécanisme de l'éveil est le suivant : le locus coeruleus active le cortex via les neurones de la formation réticulée mésencéphalique. Le maintien de l'éveil implique la libération de noradrénaline, de sérotonine et d'histamine. D'ailleurs, le déficit en histamine a été associé à des cas de narcolepsie et une molécule anti-histaminique H3 a rapporté de bons résultats dans le traitement de la narcolepsie (Inocente et al., 2012; Nishino et al., 2009). La libération de sérotonine est maximale pendant l'éveil, puis elle diminue en sommeil lent et est nulle en sommeil paradoxal (Vaux, 2005). Le mécanisme d'endormissement profond nécessite donc l'inactivation des neurones sérotoninergiques du locus coeruleus et l'activation des neurones cholinergiques. Ces derniers sont inactifs pendant l'éveil, puis commencent à devenir actifs quelques minutes avant le sommeil paradoxal, atteignent un taux maximal de décharge pendant le rêve et cessent d'être actifs à la fin du rêve (Sakai, 1986).

Les structures cérébrales responsables de l'activité onirique sont sujettes à discussion entre les experts. Pendant le sommeil paradoxal, il existe une forte activation des régions limbiques et paralimbiques (amygdale, hippocampe, cortex cingulaire antérieur), du locus coeruleus dans le tronc cérébral, du thalamus, de certaines régions corticales (cortex pré-frontal, régions postérieures pariéto-occipitales et temporales) (Vaux, 2005). Certains auteurs attribuent au pont du tronc cérébral l'activité neuronale qui serait à l'origine des rêves (J. A. Hobson & McCarley, 1977). Pour d'autres, si le tronc cérébral est responsable du sommeil paradoxal, les rêves pourraient être générés au niveau cortical (Solms, 2000). En effet, la diminution voire la disparition du rappel des rêves a été constatée chez des patients cérébrolésés (lésions bilatérales du cortex préfrontal médial ou lésions uni ou bilatérales des lobes pariéto-temporaux-occipitaux).

Les régions frontales et temporo-occipitales, qui sont impliquées dans l'encodage à l'état d'éveil, seraient aussi impliquées dans le rappel des rêves. Dans le lobe temporal médian, le cortex rhinal joue un rôle dans la mémorisation. Il reçoit les informations concernant les modalités sensibles issues des aires corticales associatives, les transmet au cortex parahippocampique puis à l'hippocampe. Fell et collaborateurs ont montré qu'une interaction importante entre le cortex rhinal et l'hippocampe pendant le rêve était corrélée à une meilleure capacité à raconter son rêve (Fell et al., 2006).

Sachant que l'hippocampe et l'amygdale sont impliqués dans les processus mnésiques et émotionnel pendant l'éveil, De Gennaro et ses collègues ont fait l'hypothèse que ces structures avaient aussi une influence sur les émotions impliquées pendant les rêves. Après avoir étudié le volume des structures du système limbique et leurs variations tissulaires inter-individuelles chez 34 sujets âgés de 20 à 70 ans, leur équipe a montré que la structure du système amygdalo-hippocampique est corrélé au degré de bizarrerie du contenu onirique, à sa charge émotionnelle et au caractère réel des évènements : un volume diminué du système amygdalo-hippocampique était retrouvé chez les sujets qui rêvaient moins et leurs rêves étaient de connotation plus bizarre (De Gennaro et al., 2011).

3.1.2.2. Les neurotransmetteurs impliqués dans l'activité onirique

Si le siège de l'activité onirique reste débattu, les auteurs s'accordent sur le fait que le processus de formation des rêves implique des mécanismes dopaminergiques (Marchand, Lemoine, & Arnulf, 2015) et que les cauchemars seraient majoritairement dus à la surstimulation des récepteurs à la dopamine. Une action de la sérotonine, de la noradrénaline et de l'acétylcholine est aussi avancée.

Selon la classification internationale des troubles du sommeil, les agents pharmacologiques agissant sur la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine peuvent être pourvoyeurs de rêves et cauchemars (Ito & Inoue, 2015; Sateia, 2014). Les IRS ou IRSNa augmentent la fréquence des cauchemars, en augmentant massivement la sérotonine et les catécholamines ainsi que la dopamine (Tribl, Wetter, & Schredl, 2013).

Les IMAO et les tricycliques diminuent la fréquence du rappel des rêves. Le mécanisme sous-jacent serait une modification de l'architecture du sommeil. Ces molécules diminuent le sommeil paradoxal, en bloquant le groupe de neurones générateurs du sommeil paradoxal dans le locus coeruleus (Jouvet, 1977). Cependant, cette architecture fragmentée du sommeil entraîne une augmentation des rêves à connotation bizarre et cauchemars rappelés lors des réveils itératifs. En d'autres termes, lorsque le sommeil paradoxal est fragmenté, on rêve moins mais on se souvient plus des rêves à connotation négative. Nous reverrons plus en détail dans la deuxième partie de ce travail comment les β -bloquants en particulier le propranolol (administré dans le protocole de l'étude ParisMem) peuvent augmenter les cauchemars, probablement par une action indirecte sur l'architecture du sommeil paradoxal ou par blocage des récepteurs β -adrénergiques dans le cortex et le tronc cérébral.

3.2. Rêve et cauchemar : définitions

Le Petit Robert de la langue française définit le rêve comme “un phénomène psychique se produisant pendant le sommeil, qui associe des images indépendamment de la volonté“. Le cauchemar, quant à lui, est défini comme “un rêve désagréable et pénible, dont l’élément prédominant est l’angoisse“. Cette définition rejoint celle de la classification internationale des pathologies du sommeil, qui le définit comme un “rêve désagréable et/ou effrayant, qui laisse un souvenir de peur ou d’angoisse au moment de l’éveil“. Etymologiquement, le terme de “cauchemar“ fait référence à un “spectre oppressant“, ce qui traduit bien son caractère terrifiant. Ce terme, issu de l’ancien français vers 1375, est la contraction des mots “cauchier“ qui signifie serrer et “mare“, terme picard emprunté au néerlandais qui signifie fantôme ou spectre.

La classification internationale des troubles du sommeil classe le cauchemar dans les parasomnies, associé ou non à des troubles du comportement en sommeil paradoxal (Aurora et al., 2010). Les critères cliniques du cauchemar sont :

- Critère A : épisodes récurrents de réveils avec émotions dysphoriques comme la peur, l’anxiété, la colère, la tristesse ou le dégoût.
- Critère B : vigilance marquée dès le réveil avec peu de confusion ou désorientation, le rappel du cauchemar est immédiat et clair
- Critère C : temps long pour se rendormir après le cauchemar et/ou survenue répétée dans la deuxième partie de la nuit.

Le cauchemar correspond donc à une activité onirique intense incluant des émotions dysphoriques, où l’angoisse prédomine et qui réveille le dormeur.

On distingue le cauchemar des terreurs nocturnes par le fait que le dormeur est capable de raconter les éléments qui l’ont affecté, alors que les terreurs nocturnes sont sans contenu (Thorpy, 2012). Le cauchemar est également à distinguer des mauvais rêves, qui sont décrits comme très désagréables, mais ne réveillent pas le dormeur et ont une composante d’effroi moindre (Zadra, Pilon, & Donderi, 2006). Par comparaison aux mauvais rêves, les cauchemars sont plus bizarres, remplis de scènes d’agressions, d’échecs, d’issues négatives (Robert & Zadra, 2014).

3.3. Analyse des rêves

L'étude des songes concerne toutes les cultures et plusieurs domaines scientifiques, car il s'agit d'un phénomène communément partagé. La prévalence des cauchemars à l'échelle d'une vie dans la population générale est inconnue mais elle pourrait avoisiner les 100 % (Vaux, 2005). 5 à 8 % de la population générale rapporte des cauchemars récurrents, avec au moins un épisode de cauchemar par mois (Leung & Robson, 1993). L'étude des rêves, nommée oniologie, intéresse de nos jours plusieurs disciplines, comme la psychiatrie, la psychanalyse, mais aussi la neurologie, qui l'abordent de différentes manières. Il existe des banques de données de recueil des récits de rêves, consultables sur Internet. Les oniologues étudient l'aspect quantitatif (fréquence et intensité des rêves) et qualitatif (contenu du récit).

3.3.1. Mesure qualitative des rêves

Hall et Van der Castle ont fabriqué une échelle d'analyse du contenu des rêves, à partir de récits de rêves d'une base de données. Les émotions négatives prédominent à 80 %, notamment la peur, le désespoir, la tristesse, la colère. La culpabilité, la honte et le dégoût ne sont pas énoncés clairement mais rappelées par des tournures de phrases (Hall, Van der Castle, s. d.). Par les récits de cauchemars, nous apprenons qu'environ 70% des songeurs rêvent à une attaque et environ 85% qu'ils sont poursuivis (Adam Schneider, s. d.).

3.3.2. Mesures quantitatives des rêves

Les études utilisent trois méthodes de mesure de fréquences : le réveil en laboratoire, et le journal des rêves ou l'auto-questionnaire rétrospectif.

La méthode en laboratoire consiste à réveiller de façon programmée le patient pendant le sommeil paradoxal et le sommeil lent détectés par polysomnographie.

Le journal quotidien de rêves est un outil où le sujet note la présence ou non de souvenirs de rêves, le nombre de rêves différents et le récit narratif du contenu onirique. La méthode du carnet quotidien de rêves peut mesurer deux variables différentes : le nombre de nuits avec rappels effectifs de rêves, ou le nombre de rêves rappelés par nuit.

L'auto-questionnaire rétrospectif sur une période donnée (classiquement une semaine ou un mois) fonctionne par questions ouvertes ou questions à choix multiples. Plus la période de rappel est longue, plus le risque de biais de mémoire est élevé (Nielsen & Levin, 2007). Dans

l'étude ParisMem, les patients répondent à une question concernant leurs rêves incluse dans un auto-questionnaire.

Notons que la fréquence de rappel des rêves diminue avec l'âge, probablement en raison de la diminution du sommeil paradoxal avec l'âge. Pour autant, il n'y a pas de modification du contenu émotionnel en fonction de l'âge (Chellappa & Cajochen, 2013; Chellappa, Munch, Blatter, Knoblauch, & Cajochen, 2009).

3.4. Fonctions des rêves

Nous pouvons regrouper les fonctions des rêves en deux grandes catégories : l'adaptation et l'apprentissage.

3.4.1. Fonctions adaptatives

Dans son ouvrage *L'Interprétation des Rêves*, Freud fait l'hypothèse que les cauchemars représentent un échec de la satisfaction du désir et une pulsion de mort, par répétition nocturne d'aspects traumatiques de la réalité physique. Il considère le rêve comme le "gardien du sommeil" contre les désirs refoulés (Freud, 1900). Le concept de cauchemar n'est pas cité en psychanalyse, mais un rêve désagréable serait une "compulsion de répétition" visant à répéter le souvenir désagréable pour s'y habituer, pour mieux appréhender le danger et finalement réparer le choc initial (Staunton, 2001).

La littérature récente confirme cette intuition : plusieurs stratégies inconscientes sont mises en place pendant les rêves, l'extinction de la peur, la créativité, l'entraînement aux interactions sociales.

Tout d'abord, les rêves développent la créativité (Bone & Corlett, 1968; Moffitt, Kramer, & Hoffmann, 1993). L'activation du système dopaminergique en sommeil paradoxal favoriserait la créativité et la flexibilité cognitive (Chermahini & Hommel, 2010).

Ensuite, les rêves sont une occasion d'adaptation à la menace et d'extinction de la peur. Le rêve sentinelle, tel que le définit Snyder, permet au mammifère de se préparer à réagir contre une attaque ou un prédateur (Snyder, 1966). Par exemple, les trois quarts des femmes après un accouchement feraient des rêves où elles doivent sauver leur bébé. Pour Nielsen et

collaborateurs, cela permet de s'entraîner à mieux réagir si une telle situation survient dans la réalité (Nielsen & Levin, 2007). D'ailleurs les rêves sont souvent suivis d'un réveil court pour vérifier la tranquillité de l'environnement (Snyder, 1966). Plus un sujet a été exposé longtemps à une situation, plus il en rêvera longtemps (McNamara et al., 2010). Les rêves, dont on oublie l'immense majorité, nous aideraient à effacer les expériences bizarres ou désagréables que nous expérimentons pendant l'éveil (Staunton, 2001).

Enfin, les rêves permettent une tentative d'induction des interactions sociales. Preston et collaborateurs font l'hypothèse que le sujet se mettant en danger dans un rêve chercherait à susciter l'empathie et à bénéficier de l'assistance d'autrui (Preston & de Waal, 2002). La répétition d'interactions sociales déplaisantes dans un rêve serait un entraînement à des situations sociales déplaisantes ou menaçantes (Revonsuo, 2000).

Dans les ESPT, la discontinuité du sommeil secondaire aux cauchemars perturbe le processus mnésique adaptatif qui a lieu en sommeil paradoxal.

3.4.2. Apprentissage

Une des fonctions du sommeil, en particulier en stade paradoxal, est de développer les fonctions cognitives et la mémoire. D'ailleurs, la durée du sommeil paradoxal est augmentée chez les individus en croissance au cerveau immature (Maquet & Phillips, 1998). Le sommeil permet une régénération cellulaire, la conservation d'énergie et la plasticité synaptique (Kim et al., 2009). Tout cela permet l'apprentissage et plus spécialement la mémorisation. De manière consensuelle, les auteurs s'accordent à dire que l'activation hippocampique et corticale pendant les stades de sommeil lent et paradoxal témoigne d'une activité de consolidation mnésique pendant le sommeil (Dang-Vu, Desseilles, Peigneux, & Maquet, 2006; Diekelmann & Born, 2010; Marshall & Born, 2007; Rosanova & Ulrich, 2005). Les traces mnésiques initialement encodées dans l'hippocampe deviennent intégrées au réseau cortical pendant le sommeil, de manière progressive au cours du temps (Frankland & Bontempi, 2005). Une étude confirme que des sujets sains sont plus performants pour réaliser une tâche (mémoriser un chemin dans un labyrinthe) s'ils ont dormi après avoir été exposé à cette tâche (Wamsley, Tucker, Payne, Benavides, & Stickgold, 2010).

De même, la consolidation de la mémoire émotionnelle est renforcée quand une période de sommeil suit l'expérience émotionnellement intense (Dang-Vu et al., 2006; Dégeilh et al., 2013). Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation couplée de l'amygdale, de l'hippocampe, du cortex préfrontal ventromédial et du cortex cingulaire antérieur est observée pendant le sommeil paradoxal (Braun et al., 1998; Desseilles, Dang-Vu, Sterpenich, & Schwartz, 2011). La majorité des auteurs en conclut que le sommeil est l'occasion d'une consolidation ou récupération mnésique des souvenirs émotionnellement chargés (Payne & Kensinger, 2011; Sterpenich et al., 2009) mais la question reste débattue en ce qui concerne le rêve (Kostopoulos, 2012; Maquet & Phillips, 1998). A l'inverse de ses confrères, Berlucchi décrit que l'hippocampe est majoritairement inactif pendant les rêves, ce qui expliquerait la difficulté à retranscrire la mémoire sémantique et les visages après un rêve (Berlucchi, 1965).

A l'heure actuelle, le lien entre consolidation mnésique et expérience onirique n'est pas clairement établi (on ne sait pas si le rêve permet l'apprentissage) (Frank & Benington, 2006).

4. Les cauchemars dans l'ESPT

Si les cauchemars chez les sujets sains sont des phénomènes nocturnes non pathologiques, qui présentent même des fonctions d'élaboration et adaptatives, il n'en va pas de même pour les cauchemars des patients psychotraumatisés. Ils constituent un symptôme pilier du tableau d'ESPT, sont difficilement soignés et aggravent les troubles du sommeil et l'anxiété.

4.1. Particularités des cauchemars traumatiques

Les symptômes d'intrusion décrits par le critère B du DSM-5 sont un symptôme clé de l'ESPT. Les cauchemars sont en un sens l'équivalent nocturne des reviviscences diurnes.

Une reviviscence se définit comme ce qui reprend vie alors qu'il était éteint ou mort. Pour le Dr Baubet, responsable de la cellule d'urgence médico-psychologique de Seine Saint-Denis, "les reviviscences consistent en des perceptions sensorielles visuelles, auditives ou olfactives, des sons (bruits, cris, rafales), des odeurs (de sang, de poudre), une impression sensorielle qui revient sans cesse et provoque la même détresse qu'au moment de l'événement" (Santi, 2016). Les cauchemars quant à eux correspondent à un événement que le sujet a vécu, mais modifié

par l'infraconscience de l'état de sommeil, état permettant des associations psychiques. A l'inverse, l'état de veille ne permet pas ce type d'associations, faisant une distinction entre les cauchemars et les reviviscences.

Six mois après un évènement traumatique, une personne sur deux souffre encore de cauchemars même si elle n'a pas développé un ESPT (Kilpatrick et al., 1998; Schreuder, Kleijn, & Rooijmans, 2000). Les cauchemars sont associés à un retentissement sur la qualité du sommeil (réveils fréquents), et la qualité de vie diurne (capacités attentionnelles diminuées, irritabilité) (Germain & Nielsen, 2003).

Dans l'ESPT l'insomnie est le symptôme le plus commun (92% des patients), et les cauchemars sont également très fréquents (60 à 90% des patients). Ces deux symptômes ne sont que très partiellement améliorés par les traitements habituels de l'ESPT (Kling, 2016 ; F. B. Taylor et al., 2008).

Les cauchemars post-traumatiques ont plusieurs caractéristiques cliniques.

Ils sont récurrents et persistants.

Contrairement à la plupart des rêves qui ne mettent pas directement en scène la réalité exacte, les cauchemars traumatiques remettent le plus souvent en scène un fragment ou la totalité de l'évènement initial tel qu'il a été vécu. Plus rarement apparaissent d'autres scènes, qui comportent toujours une connotation d'effroi et de danger pour sa vie (attaque, destruction, scènes apocalyptiques comme être submergé par un tsunami ou emporté par un tourbillon) (Hartmann, 1998).

Ils sont très fréquents entre minuit et 3 heures du matin mais peuvent survenir pendant toutes les phases de sommeil et à tout moment de la nuit, ce qui aggrave la peur de l'endormissement ou du ré-endormissement. Tandis que les rêves classiques apparaissent en majorité en phase de sommeil paradoxal, les cauchemars traumatiques peuvent aussi survenir lors des phases de sommeil lent (stade 2) (Godard, 2012). Le cauchemar se reproduit toujours jusqu'à cette limite où il s'interrompt sur l'absence de réaction qui avait prévalu au moment du traumatisme. Les affects restent aussi intenses qu'au moment de l'évènement initial. Le réveil est marqué par l'angoisse (sueurs, cris, agitation) et un sentiment d'impuissance (Godard, 2012 ; Payen, 2005).

Mellman et collaborateurs ont recueilli le contenu des rêves de 60 personnes dans les jours suivant l'évènement traumatique, et l'ont corrélé à la survenue d'un ESPT 6 semaines après.

Les cauchemars reproduisant très exactement la scène traumatique étaient plus corrélés à la survenue d'un ESPT par la suite (Mellman, David, Bustamante, Torres, & Fins, 2001). Sur la base de ces observations, les auteurs questionnent si le cauchemar serait prédictif ou pourvoyeur d'ESPT. Cela pourrait corroborer l'hypothèse que la vision nocturne récurrente de la scène traumatique constituerait des réexpositions répétées qui consolident la mémoire traumatique. Nous réinterrogerons ultérieurement dans cette thèse la possibilité que les cauchemars constituent une réexposition renforçant le traumatisme.

Quoiqu'il en soit, il est clairement établi que les cauchemars traumatiques aggravent les troubles du sommeil préexistants. Ils conduisent à un évitement de l'endormissement à cause de l'anxiété anticipatoire du cauchemar et à une discontinuité du sommeil résultant des éveils effrayants. La privation de sommeil aggravée par les cauchemars impacte les capacités de mémorisation, l'apprentissage, la créativité, les capacités attentionnelles et l'humeur. Ils contribuent donc à l'altération du fonctionnement social ou professionnel (DeViva, Zayfert, & Mellman, 2004).

Un des objectifs d'un travail de thèse est de s'interroger sur l'amélioration des pratiques de prescription. L'anxiété et les troubles du sommeil sont pourvoyeurs de consommation de benzodiazépines chez plus de 20% des patients traumatisés (Hawkins, Malte, Imel, Saxon, & Kivlahan, 2012). Améliorer les cauchemars traumatiques pourrait indirectement permettre de diminuer l'usage des benzodiazépines.

4.2. Traitements des cauchemars traumatiques

Les traitements habituels de l'ESPT peuvent permettre une amélioration partielle indirecte des cauchemars, mais aucun d'entre eux ne permet de les cibler spécifiquement (Escamilla, 2012), et ils peuvent persister sans amélioration ou récidiver après une période de rémission pendant plusieurs années, même après la disparition des autres symptômes de l'ESPT (Billiard, 2007).

4.2.1. Médicamenteux

Aucune molécule n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement spécifique des cauchemars post-traumatiques. La prazosine est la molécule la plus largement utilisée.

4.2.1.1. Prazosine

La prazosine (Minipress dans sa forme à libération immédiate ou Alpress dans sa forme à libération prolongée) est le chef de file des antagonistes $\alpha 1$ -adrénergiques sélectifs. Ses indications sont l'hypertension artérielle, l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'insuffisance ventriculaire gauche congestive, le syndrome de Raynaud. Le pic de concentration survient 1 à 3 heures après la prise, elle est administrée au coucher pour éviter l'hypotension brusque et la syncope (par effet périphérique). Au niveau périphérique, sa sélectivité pour les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques au niveau des muscles lisses des vaisseaux entraînent leur dilatation et la baisse de la pression artérielle diminue les symptômes végétatifs (palpitations, sueurs, tremblements). Au niveau central, elle a une fixation post-synaptique sur les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, situés dans le cervelet, le cortex et l'hippocampe et le tronc cérébral (Brunton, Chabner, & Knollman, 2011). En diminuant les concentrations adrénégiques centrales, la prazosine améliore le sommeil et diminue l'anxiété et les cauchemars liés à l'ESPT (Taylor & Raskind, 2002).

Les premières études concernant l'application de cette molécule sur la symptomatologie post-traumatique remontent au début des années 2000 dans l'armée américaine. Plusieurs cas report et essais contrôlés randomisés contre placebo, chez des militaires ou des civils psychotraumatisés, rapportent son efficacité (Calohan, Peterson, Peskind, & Raskind, 2010; Raskind MA, et, 2002; F. B. Taylor et al., 2008; Wellman, Ross, & Sanford, 2016). Aurora et collaborateurs insistent sur le fait que les cauchemars traumatiques ressurgissent à l'arrêt de la prazosine (Aurora et al., 2010). Toutefois une étude parue en février 2018 contrôlée randomisée ne retrouve pas d'efficacité significative de la prazosine par rapport au placebo sur les cauchemars et les troubles du sommeil post-traumatiques (Raskind et al., 2018).

La prazosine n'a pas d'effet indésirable sédatif mais peut être responsable d'hypotension artérielle. L'avis de la Commission de la Transparence de la HAS rendu en avril 2015 est d'ailleurs défavorable au maintien du remboursement pour l'indication de l'hypertension artérielle de la forme à libération immédiate (Minipress), en raison du nombre d'hypotensions observées (HAS, Avis de la CT 2015, Minipress).

D'après les recommandations de bonne pratique américaines, la prazosine a un niveau 1 de recommandation (Aurora et al., 2010). L'encyclopédie Meyler's édition 2016 cite l'utilisation possible de la prazosine pour réduire les cauchemars de l'ESPT, sans toutefois détailler son mécanisme d'action (Aronson, 2015). L'ouvrage de référence en pharmacologie du Goodman

& Gilman's ne cite pas cette utilisation possible de la prazosine (Brunton, Chabner, & Knollman, 2011). Cependant, en France elle n'a pas d'indication dans le traitement des cauchemars post-traumatiques.

4.2.1.2. Autres molécules

D'autres molécules peuvent être ponctuellement utilisées : trazodone, rispéridone, clonazépam. Une étude québécoise rapporte que la trazodone serait efficace dans les cauchemars post-traumatiques (Dongier, 2007).

Des études ont montré que la rispéridone diminue l'anxiété et l'insomnie associées à l'ESPT. Le mécanisme serait l'antagonisme combiné des récepteurs dopaminergique et sérotoninergique, ainsi qu'une action α 1- et α 2-adrénergique (Ahearn, Krohn, Connor, & Davidson, 2003). Plusieurs case-reports indiquent que des patients ont vu leurs cauchemars diminuer sous rispéridone 2mg le soir (Detweiler, Khachiyants, Detweiler, Ali, & Kim, 2011; Khachiyants et al., 2010).

Dans les années 1980, le clonazépam était conseillé mais non validé pour le traitement des rêves agressifs, notamment quand ils sont associés à trouble neurologique (début de démence, AVC) (Schenck, Bundlie, Ettinger, & Mahowald, 1986).

4.2.2. Non médicamenteux

Bien que plusieurs molécules aient montré une efficacité, le traitement de choix des cauchemars traumatiques reste la psychothérapie.

4.2.2.1. Thérapie cognitivo-comportementale

La TCC centrée sur le traumatisme est indiquée dans le traitement de l'ESPT, comme nous l'avons vu précédemment. Cependant, l'avis des auteurs divergent quant à son efficacité sur les troubles du sommeil et les cauchemars dans ce contexte. Pour certains, cette technique a montré son efficacité pour réduire la fréquence et l'intensité des cauchemars post-traumatiques (Davis, 2011 ; Escamilla, 2012). Inversement, deux études dont une menée à long terme constatent que la TCC centrée sur le traumatisme ne permet pas une diminution significative de l'insomnie ni les cauchemars chez des femmes victimes de viol, malgré une amélioration générale des

symptômes de l'ESPT (Galovski, Monson, Bruce, & Resick, 2009; Gutner, Casement, Stavitsky Gilbert, & Resick, 2013).

En pratique, la TCC centrée sur les troubles du sommeil dans un contexte d'ESPT consiste en des interventions brèves visant à améliorer la qualité globale du sommeil. Le training comprend des exercices sur le contrôle des stimuli, afin de réduire les associations négatives avec le lit et la chambre ; l'éducation à l'hygiène du sommeil, afin d'augmenter le nombre d'heures de sommeil ; un programme de restructuration cognitive, dont l'objectif est d'identifier et remettre en question les biais de pensées qui nuisent au sommeil ; un entraînement à la relaxation pour minimiser les tensions physiques et mentales autour de l'endormissement (Morin & Benca, 2012).

4.2.2.2. Imagery rehearsal therapy (IRT)

L'«imagery rehearsal therapy» (IRT), en français thérapie par révision et répétition de l'imagerie mentale est une forme de TCC qui cible les cauchemars récurrents. Elle favorise la maîtrise du contenu cauchemardesque (Germain et al., 2004).

La technique consiste à choisir une séquence du cauchemar, en modifier le scénario pour introduire dans la scène des éléments agréables ou aidants (par exemple, la présence d'un élément protecteur ou la possibilité d'échapper à la situation anxiogène) et repenser à ce scénario modifié avant de dormir (J. Allan Hobson, 2009). On ne demande pas au patient de raconter en détail le cauchemar initial, afin de ne pas réactiver sa souffrance, mais au contraire de se focaliser sur une issue positive possible.

Deux méta-analyses basées sur des essais non contrôlés retrouvent un effet positif de l'IRT sur la fréquence des cauchemars et la qualité du sommeil, ainsi que sur la symptomatologie globale de l'ESPT (Casement & Swanson, 2012; Hansen, Höfling, Kröner-Borowik, Stangier, & Steil, 2013). Germain et ses collègues ont conduit une étude randomisée contrôlée (bras IRT versus prazosine versus placebo) sur des vétérans, qui montre l'efficacité de l'IRT et de la prazosine sur les cauchemars chroniques post-traumatiques (Germain et al., 2012). D'après les recommandations de bonne pratique américaines, l'IRT a un niveau 1 de recommandation (Aurora et al., 2010).

4.2.2.3. Exposure, relaxation, and rescripting therapy (ERRT)

L'ERRT est une technique de thérapie brève développée par Davis depuis le début des années 2000 aux Etats-Unis, visant les cauchemars chroniques dans un contexte post-traumatique ou

non. Les séances associent : en cas d'ESPT, éducation thérapeutique sur le traumatisme, les symptômes post-traumatiques, les cauchemars ; conseils d'hygiène de sommeil ; exercices de relaxation ; exposition au récit des cauchemars et retranscription des éléments les plus traumatiques (Escamilla, 2012).

Une étude pilote ouverte sur 47 participants souffrant de cauchemars chroniques (les trois quarts dans un contexte post-traumatique) constate une amélioration en termes de qualité de sommeil et d'intensité des cauchemars après une séquence d'ERRT (Davis et al., 2011).

4.2.2.4. Technique du rêve lucide

Un rêve lucide se distingue par le fait que le rêveur a conscience d'être en train de rêver. La plupart des rêves lucides ont lieu durant la phase de sommeil paradoxal. Se savoir rêver offre au rêveur la possibilité d'exercer un contrôle délibéré sur le contenu du rêve et son déroulement. (Zadra, Décary, s.d. ; Stumbrys, Erlacher, Johnson, & Schredl, 2014). D'après Rotenberg, les "rêveurs lucides" pourraient décider de se réveiller ou de continuer le rêve jusqu'à la résolution de l'action (Rotenberg, 2015). Les séances, en groupe ou en individuel, consistent à exposer le principe et techniques du rêve lucide, et en des exercices de réflexion autour d'un rêve précis. Une étude pilote sur 23 patients a montré que cette technique rend les cauchemars moins angoissants et de réduit leur fréquence, mais sans différence significative avec les autres séances de psychothérapie (Spoormaker & van den Bout, 2006).

4.2.2.5. Hypnose

L'intérêt de l'hypnose est souligné en association aux autres techniques psychothérapeutiques, pour induire une relaxation et comme traitement des cauchemars (Aurora et al., 2010).

Ainsi de nombreuses variantes de TCC existent pour améliorer la qualité du sommeil et diminuer la fréquence et l'intensité des cauchemars post-traumatiques. Des case-reports ou des études ouvertes attestent d'une certaine efficacité, même si ces techniques ne sont pas toutes validées.

Ce détour conceptuel nous a permis de définir le contexte dans lequel notre étude s'inscrit.

PARTIE II

INTRODUCTION

En pratique clinique, les psychiatres sont amenés à prendre en charge des patients ayant vécu un traumatisme psychique. Les rêves en lien avec l'évènement traumatique peuvent s'accompagner d'une dimension douloureuse importante et se révèlent difficiles à soigner. Parfois, malgré une amélioration globale de l'ESPT suite à un traitement adapté, les patients continuent à se plaindre de cauchemars récurrents, terrifiants, semblant réactiver la nuit ce qu'ils essaient d'oublier le jour.

L'étude "Paris Mémoire Vive" (ParisMem), actuellement en cours dans plusieurs centres psychiatriques en France, dont le centre hospitalo-universitaire de la Pitié Salpêtrière, s'adresse aux patients présentant un ESPT. Elle a débuté moins de six mois après les attentats du 13 novembre 2015, s'adressant au départ aux victimes des attentats parisiens, puis a été élargie aux autres évènements terroristes ainsi qu'à tout type de traumatisme. Cette étude se base sur le blocage de la reconsolidation mnésique sous propranolol. Ce dernier, administré à chaque visite avant une séance de psychothérapie par réexposition au récit du traumatisme, permet de diminuer l'implication émotionnelle associée au souvenir traumatique. Progressivement, le souvenir est "ré-encodé" avec une implication émotionnelle moins intense, et les symptômes d'ESPT diminuent.

Nous pouvons attendre une amélioration des cauchemars par les séances de blocage de la reconsolidation par propranolol, en parallèle de l'amélioration clinique globale. Cependant, il est intéressant de noter que le propranolol est un β -bloquant à action centrale connu pour provoquer des cauchemars.

Devant ces observations, la problématique de cette thèse est la suivante : **Comment évoluent les cauchemars des patients traumatisés traités par blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol dans l'étude ParisMem à La Pitié Salpêtrière ?**

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une étude pilote pour analyser l'évolution des cauchemars chez des patients pris en charge par blocage de la reconsolidation mnésique dans l'étude ParisMem à la Pitié Salpêtrière.

Avant d'aborder ce travail, il nous semble nécessaire de présenter l'étude ParisMem et d'expliquer le principe du blocage de la reconsolidation mnésique ainsi que le mécanisme d'action potentiel du propranolol sur les cauchemars.

1. Présentation générale de l'étude ParisMem

Suite aux attentats de Paris le 13 novembre 2015 et au nombre considérable de victimes psychiques, un protocole de prise en charge des personnes présentant un ESPT a rapidement été mis en place en France. L'étude ParisMem est une étude multicentrique, réalisée dans 25 centres psychiatriques, dont des centres d'investigation clinique de l'Assistance publique Hôpitaux de Paris (AP-HP). Le centre d'investigation principal est sous la direction du Professeur Millet, au centre hospitalo-universitaire de la Pitié Salpêtrière. La population est constituée de personnes atteintes d'ESPT selon les critères du DSM-5 à la suite des attentats ou d'autres événements traumatiques.

Le principe utilisé est celui du blocage de la reconsolidation mnésique sous propranolol, ce qui signifie une prise en charge associant la technique psychothérapeutique de réexposition mentale au récit traumatique et le traitement médicamenteux par propranolol. Nous détaillerons plus loin ce principe et ses mécanismes d'action, inspiré d'études canadiennes.

L'étude ParisMem est une étude médico-économique, dont l'une des missions est de permettre l'accès aux soins à un grand nombre de victimes, grâce à ce traitement simple, rapide, et validé empiriquement. L'objectif est d'évaluer l'efficacité, c'est-à-dire le profil coût-efficacité de cette prise en charge. Les patients peuvent choisir de recevoir le propranolol ou de bénéficier seulement des séances de psychothérapie de soutien par un thérapeute de l'étude (psychiatre ou psychologue) ; il n'y a donc pas de groupe contrôle contre placebo (Millet, 2016).

1.1. Descriptif du protocole

Le diagnostic d'ESPT et les comorbidités psychiatriques sont posés par le questionnaire MINI. La sévérité de l'ESPT est posée par le questionnaire de la Posttraumatic Check List Scale (PCL-S), remplie à l'inclusion et à chaque visite.

Le protocole consiste en une séance d'inclusion (V0), 6 séances hebdomadaires de réexposition au récit traumatique sous propranolol (V1 à V6), puis 3 visites de suivi à 7 semaines, 3 mois et 1 an après l'inclusion (V7, V8, V9).

Les patients peuvent choisir de recevoir le propranolol ou de bénéficier uniquement de séances de psychothérapie, selon le traitement standard actuel de l'ESPT. S'ils choisissent le bras "propranolol", les contre-indications éventuelles sont recherchées. En particulier un électrocardiogramme (ECG) est réalisé à l'inclusion pour éliminer une bradycardie. Si les personnes incluses bénéficient déjà d'un traitement par psychothérapie et/ou traitement médicamenteux (IRS, etc.), celui-ci ne doit pas avoir été modifié dans les 2 mois précédant l'inclusion et être conservé pendant toute la durée du protocole. Le consentement éclairé des patients est recueilli par écrit.

1.2. Questionnaire utilisé : la PCL-S

La Posttraumatic Check List Scale (PCL-S), développée en 1993 et validée en français par Ventureyra en 2002, est une échelle d'auto-évaluation de la sévérité du stress post-traumatique (Ventureyra, Yao, Cottraux, Note, & De Mey-Guillard, 2002). Directement adaptée des critères de l'ESPT du DSM, elle comporte une liste de 17 items recherchant les symptômes présents sur le dernier mois. Elle peut être divisée en 3 sous-échelles correspondant aux symptômes de répétition, d'évitement et d'hyperactivité neurovégétative.

Les patients auto-évaluent la fréquence de la gêne ressentie pour chaque symptôme au cours du dernier mois ou de la dernière semaine, en utilisant une échelle de modalités ordinales correspondantes, allant de 1 "pas du tout" à 5 "très souvent". Le score final peut varier de 17 à 85. Le seuil permettant de poser le diagnostic d'ESPT est fixé à 44 sur 85 et le seuil de 60 sur 85 indique un ESPT sévère (Keen, Kutter, Niles, & Krinsley, 2008; Yao et al., 2003). Les patients remplissent la PCL-S à chaque visite, le score global étant utilisé comme critère principal de suivi de l'évolution clinique (voir PCL-S en annexe).

1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

- âge : 18 ans et plus
- diagnostic de l'ESPT selon les critères du DSM-5
- score PCL-S strictement supérieur à 44

- score CGI supérieur ou égal à 4, correspondant à une évaluation médicale de l'état clinique.

Les patients avec une tension artérielle systolique <100 mmHg ou une fréquence cardiaque <55 battements/minute ou présentant une contre-indication médicale à la prise de propranolol, et les patientes en cours de grossesse ou d'allaitement, ne peuvent pas être inclus dans le groupe propranolol.

1.4. Descriptif d'une séance

Lorsque le patient arrive pour une séance, il est reçu par une infirmière qui administre le traitement par propranolol avec une collation. A la première séance (V1), les constantes (tension artérielle, fréquence cardiaque) sont surveillées avant et après la prise de traitement, pour surveiller le risque de bradycardie et d'hypotension orthostatique qui sont une contre-indication à la prise de propranolol.

Le propranolol est administré à la posologie de 1mg/kg per os en une prise (à partir de comprimés d'Avlocardyl 40mg), 60 à 75 minutes avant la lecture par le patient de son récit traumatique. Cette posologie du propranolol a déjà été testée dans cette indication lors d'études antérieures à moindre échelle (Brunet et al., 2008). De plus, cette posologie est inférieure aux doses maximales autorisées par l'AMM (320mg par jour) et bien tolérée. Durant l'attente des 60 à 75 minutes suivantes, le patient remplit le questionnaire de la PCL-S, pour évaluer la sévérité de chaque symptôme de l'ESPT. A V0 la PCL-S reflète les symptômes présents au cours du dernier mois écoulé, tandis que de V1 à V6 elle reflète les symptômes présents depuis la dernière séance.

Lors de la première séance de traitement (V1), le patient est invité à rédiger le récit du traumatisme sur lequel il va travailler. Il s'agit généralement du moment le plus traumatique ou qui revient le plus régulièrement dans les symptômes d'intrusion. La rédaction se fait au temps du présent et à la première personne du singulier. La description doit être le plus précise possible, avec le maximum de détails émotionnels et sensoriels ("j'ai froid", "j'ai peur", "ma tête tourne", "ma vision est trouble", "mon corps ne répond plus"...). Le patient relit ensuite son récit en présence du thérapeute, ce qui correspond au moment de réactivation mnésique.

Lors des séances suivantes de V2 à V6, après la prise du propranolol, le patient remplit la PCL-S et peut apporter des modifications à son récit s'il le souhaite. Puis 60 à 75 minutes après la prise de propranolol, il relit son récit en présence du thérapeute. Un court entretien clinique en

fin de séance est consacré à décrire plus librement son état général et son évolution depuis la dernière séance.

A V7, c'est-à-dire une semaine après la 6^{ème} et dernière séance, puis à V8 six semaines après V7, le patient remplit à nouveau les auto-questionnaires dont la PCL-S, complété par un entretien clinique permettant d'évaluer l'état général et l'évolution du patient.

	Visite: V0	Traitements (V1 à V6)						V7	V8	V9
	Semaine: 0	1	2	3	4	5	6	7	13	52
Éligibilité / Consentement (10 mn)	c									
Infos générales (5 mn)	c									
Examen médical / prescription (10 mn)	c									
Exploration de l'exposition au trauma	c									
Comorbidité – MINI-S (20 mn)	c							c	c	c
Risque suicidaire (1 mn)	c									
Niveau d'expo trauma - PDI (5 mn)	p							p	-	-
Sx ESPT - PCL-S (5 mn)	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
Sévérité de la maladie - CGI (1 mn)	t	c	c	c	c	c	c	t	t	t
Signes vitaux (2 mn)	c	c	-	-	-	-	-			
Sx ESPT - PCL-S (5 mn)		p	-	-	-	-	-	p	p	p
Prise de propranolol (60 mn)		c	c	c	c	c	c			
Traitement (10 mn)		c	c	c	c	c	c			
Habitudes de consommation		p						p	p	p
Consommation médicale - MEDEC (10 mn)		p						p	p	p
Sx détresse psy - HSCL-25 (5 mn)		p						p	p	p
Sx handicap - EQ-5D-5L (5 mn)		p						p	p	p
Sx qualité de vie - WHOQOL-Bref (5 mn)		p						p	p	p
Fonctionnement social - QFS (5 mn)		p						p	p	p

c = A remplir par le clinicien p = A remplir par le patient t = A remplir par un tiers en simple aveugle

Procédure générale de l'étude ParisMEM

Déroulement du protocole	
V0 - Inclusion	V1 – Début du traitement
<ol style="list-style-type: none"> 1. Accueillir le patient traumatisé 2. Présenter les options de traitement <ul style="list-style-type: none"> • ISRS / Psychothérapie ou autres / <i>Reconsolidation</i> 3. Présenter l'étude 4. Procéder au consentement 5. Faire l'examen médical (ECG + test de grossesse) 6. Explorer l'exposition à un/des événement(s) traumatique(s) 7. Faire remplir la <i>PDI</i> et <i>PCL-S</i> (>44) en premier 8. Établir le diagnostic de trauma et les comorbidités (MINI-S) 9. Passer la CGI (par un tiers en simple aveugle) 10. Faire la synthèse des critères d'inclusion et d'exclusion 11. Prévoir les prochains rdv 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre les signes vitaux 2. Donner la collation 3. Établir la posologie et donner le propranolol 4. Durant l'attente de 60 mn : <ul style="list-style-type: none"> • Le participant remplit les auto-questionnaires <ul style="list-style-type: none"> • <i>PCL-S/PCL-5, HSCL-25, WHOQOL, EQ-5D-5L, QFS, MEDEC et Habitudes de consommation</i> • Le participant complète la fiche des sensations physiques et écrit son récit traumatique 5. Réviser les questionnaires et le récit avec le patient 6. Faire lire au patient son récit (réactivation du traumatisme) 7. Remplir la CGI 8. Terminer la séance
V2 à V6 - Traitements	V7 à V9 – Suivi
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre le propranolol avec la collation 2. Durant l'attente de 75 mn : <ul style="list-style-type: none"> • <i>PCL-S</i> (patient) • CGI (clinicien) • Demander au patient s'il désire réviser son récit traumatique 3. Faire lire au patient son récit (réactivation du traumatisme) 4. Terminer la séance 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Accueil 2. Diagnostic et comorbidités 3. CGI (par un tiers) 4. Auto-questionnaires

Déroulement du protocole ParisMEM

2. Principe du blocage de la reconsolidation mnésique avec propranolol

2.1. Le propranolol : classe, mécanisme d'action

Le propranolol est le chef de file des β -bloquants de première génération. Il est non cardio-sélectif et son caractère hautement lipophile lui permet de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique, lui conférant une action centrale (McAinsh & Cruickshank, 1990). Il peut se fixer aux récepteurs β_1 -adrénergiques situés dans le cortex, les noyaux cérébelleux, le tronc cérébral, ainsi bien qu'aux récepteurs β_2 -adrénergiques dans le cortex et l'hippocampe. Sa concentration maximale est obtenue en 1 à 2 heures environ après l'administration orale (Brunton, Chabner, & Knollman, 2011), c'est pourquoi la séance de relecture du récit traumatique dans l'étude ParisMem est effectuée 60 à 75 minutes après la prise.

Les indications d'autorisation de mise sur le marché sont l'hypertension artérielle, la prophylaxie des crises d'angor d'effort, le traitement au long cours après infarctus du myocarde, certains troubles du rythme cardiovasculaire, les manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies, le traitement de fond de la migraine, la prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes, les tremblements essentiels, les manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires (Vidal, 2017). Les contre-indications sont la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'asthme, l'insuffisance cardiaque non contrôlée, le choc cardiogénique, les blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés ou sino-auriculaire, l'angor de Prinzmetal, la bradycardie, le phénomène de Raynaud et les troubles artériels périphériques, le phéochromocytome non traité, l'hypotension artérielle, l'hypersensibilité au propranolol. Il est également déconseillé en cas d'allaitement.

D'après les ouvrages de référence de pharmacologie anglophone ou francophone, les effets centraux des β bloquants restent relativement mal connus. Le mécanisme d'action dans la prévention de la migraine serait l'effet vasopresseur mais celui sur les tremblements reste incertain. Il serait efficace sur l'anxiété par contrôle de symptômes comme les tremblements et les palpitations (Brunton, Chabner, & Knollman, 2011 ; Dangoumau, 2006). Nous verrons plus loin dans ce travail les hypothèses du mode d'action du propranolol sur les cauchemars.

Comment cette molécule, grâce à son action centrale, pourrait-elle agir sur le processus de reconsolidation mnésique ?

2.2. La reconsolidation mnésique

La transformation de la mémoire labile en mémoire persistante s'effectue en quelques heures via la synthèse protéique par l'expression de certains gènes (Kroes et al., 2016). La mémoire est dite stable lorsqu'elle est inactive, mais elle redevient labile quand elle est réactivée lors d'un rappel. Le processus par lequel la mémoire initialement labile est rendue persistante est appelé consolidation mnésique. La reconsolidation mnésique, quant à elle, correspond à l'action de réactiver la mémoire, ce qui la rend labile et permet de la consolider à nouveau. Chaque réactivation conduit à la reconsolidation d'une ancienne trace mnésique et non la consolidation d'un nouveau souvenir. C'est ce que montre une étude de Stickgold et collaborateurs au cours de laquelle un souvenir restait intact, alors que toute nouvelle consolidation mnésique était rendue impossible par blocage de la synthèse d'un facteur de transcription protéique au moment de la réactivation mnésique (Stickgold & Walker, 2007).

De nouvelles informations peuvent être intégrées au souvenir passé grâce à la plasticité neuronale lors d'une réactivation mnésique. La charge émotionnelle associée au souvenir peut en particulier être modulée lors d'une réactivation, avant que le souvenir soit reconsolidé (Alberini, 2011). C'est ce principe qui est utilisé dans le blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol.

2.3. Le blocage de la reconsolidation par propranolol

On observe un relargage massif d'adrénaline et de noradrénaline lors des phases de consolidation et de reconsolidation mnésique. L'hyperadrénergie péri-traumatique contribuerait à augmenter la consolidation de la mémoire traumatique et donc la constitution ultérieure des troubles post-traumatiques (Ducrocq & Vaiva, 2005). La période durant laquelle les catécholamines peuvent moduler l'intensité de la consolidation n'est généralement que de quelques heures (Brunet et al., 2008).

Si l'on diminue la concentration adrénergique par injection de propranolol lors d'une réexposition à un stress, le souvenir reste intact mais sa connotation émotionnelle devient moins intense, sans pour autant perturber la composante cognitive et contextuelle du souvenir (Besnard, Caboche, & Laroche, 2012; Debiec & Ledoux, 2004; Ronzoni, Del Arco, Mora, &

Segovia, 2016; Soeter & Kindt, 2012). En particulier, une méta-analyse chez des volontaires sains montre que le propranolol diminue le rappel des éléments comportant une valence négative ou induisant la peur, dans les histoires, images ou listes de mots auxquels les sujets étaient exposés (Lonergan, Olivera-Figueroa, Pitman, & Brunet, 2013). Lors de la réactivation mnésique permettant la modulation du souvenir, la plasticité synaptique dure quelques heures, pendant lesquelles le propranolol peut moduler l'intensité émotionnelle.

Plusieurs études menées par l'équipe canadienne d'Alain Brunet, responsable scientifique de l'étude Paris MEM, montrent l'efficacité du propranolol sur le blocage de la reconsolidation mnésique. En 2008, lors d'une étude contrôlée randomisée contre placebo, 19 patients présentant un ESPT écrivent le récit de leur traumatisme et se voient administrer du propranolol ou un placebo. Une semaine plus tard, ils sont réexposés à ce récit traumatique sous propranolol ou placebo selon leur groupe, et des marqueurs physiologiques de stress sont mesurés (fréquence cardiaque, conductivité cutanée, contraction musculaire faciale par électromyogramme). Tous les sujets souffraient d'ESPT ; mais ceux qui avaient reçu le placebo ont présenté des réponses physiologiques typiques des victimes de traumatismes compliqués d'ESPT, tandis que les sujets ayant reçu du propranolol ont présenté des réponses physiologiques typiques de victimes de traumatismes sans ESPT. Il s'agit de la première étude montrant la "diminution des symptômes de stress" sous propranolol à distance du traumatisme grâce à des séances de récupération mnésique (Brunet et al., 2008).

En 2014, Brunet et collaborateurs publient une étude sur 22 patients présentant un ESPT, qui reçoivent une dose de propranolol hebdomadaire pendant 6 semaines ; ce traitement montre une diminution des scores d'ESPT après traitement, ainsi qu'à 4 mois de distance (Brunet et al., 2014).

Ces recherches ayant précédé l'étude ParisMem montrent que le propranolol, en limitant l'imprégnation adrénergique au moment du rappel du traumatisme, permet de moduler la connotation émotionnelle. Le souvenir ainsi reconsolidé est associé à un contexte émotionnel plus apaisé que lors de l'encodage initial. Ce mécanisme permet de diminuer progressivement l'ESPT même quand il est constitué.

Sur la base de ce constat, nous pouvons attendre que ces séances de blocage de la reconsolidation par propranolol dans l'étude ParisMem permettent également de diminuer les

cauchemars traumatiques, en corrélation avec l'amélioration clinique globale attendue de l'ensemble des symptômes post-traumatiques.

2.4. Les effets connus du propranolol sur les cauchemars

L'administration de propranolol au long cours aux doses habituelles des indications cardiologiques (160 mg/j) peut induire de la fatigue, des troubles du sommeil (insomnie et cauchemars) ainsi que des symptômes dépressifs de façon dose-dépendante (Ko et al., 2002). Les mécanismes centraux d'induction de symptômes dépressifs sont mal connus mais ils seraient partiellement expliqués par l'action pré-synaptique sérotoninergique (Gerstman et al., 1996; Ried, McFarland, Johnson, & Brody, 1998). Les troubles du sommeil comme les cauchemars s'observent dans 1 à 10 % des cas et sont donc répertoriés comme effet indésirable fréquent. Les cauchemars chroniques et invalidants sous propranolol nécessitent dans certains cas un changement de molécule en raison de la gêne occasionnée. (Dennis, Froman, Morrison, Holmes, & Howes, 1991; Jacquet, Sorbette, & Montastruc, 1993 ; Vidal, 2017).

Les effets centraux du propranolol sont dus à sa haute lipophilie, qui lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique, ainsi qu'à sa concentration plasmatique et son degré de solubilité élevés. Plusieurs études comparant les β -bloquants lipophiles et hydrophiles montrent que les β -bloquants hautement lipophiles comme le propranolol, qui traversent la barrière hémato-encéphalique, induisent plus de cauchemars ou d'hallucinations que les β -bloquants hydrophiles (Dahlöf & Dimenäs, 1990; Fleminger, 1978; Westerlund, 1985).

Le propranolol diminue l'activité onirique mais paradoxalement augmente le rappel des rêves riches en images et à fort impact émotionnel. Autrement dit, sous propranolol, on rêve moins mais on s'en souvient plus. L'hypothèse avancée serait que le propranolol diminue le sommeil paradoxal, sans pour autant en modifier clairement l'architecture, et induit des micro-réveils multiples (6 à 7 réveils itératifs au lieu de 3 par nuit) (Patel & Turner, 1981). Ces perturbations de la continuité du sommeil contribuent à fixer le souvenir du rêve (Betts & Alford, 1985; Kostis & Rosen, 1987). Pour la plupart des auteurs, le mécanisme responsable de la modification du sommeil paradoxal et de l'augmentation des rêves serait le blocage des récepteurs β_2 -adrénergiques la nuit (Dennis et al., 1991; Maebara et al., 2002; Yamada, Shibuya, Hamada, Sawada, & Iga, 1995).

Une autre explication avancée par Brismar et collaborateurs serait que le propranolol inhibe partiellement la sécrétion de mélatonine, alors que cette dernière jouerait un rôle protecteur contre les cauchemars (Brismar, Mogensen, & Wetterberg, 1987).

Les mécanismes d'action du propranolol au niveau central restent discutés, mais son impact sur les cauchemars est admis. C'est pourquoi nous avons souhaité étudier en particulier les cauchemars chez les patients recevant du propranolol dans l'étude ParisMem : sont-ils améliorés, stables, ou aggravés ?

1. Design de l'étude

1.1. Caractéristiques

L'étude ParisMem est interventionnelle, prospective, longitudinale. L'étude présentée dans cette thèse est ancillaire, c'est-à-dire qu'elle est intégrée dans le protocole principal et que son objectif est l'évaluation de critères définis dans une sous-population choisie. Notre étude est une étude de cohorte ancillaire, unicentrique, descriptive et observationnelle. Le recrutement est prospectif puisque l'étude ParisMem prévoit a priori de relever les scores de PCL-S qui inclut le score de cauchemar, tandis que le recueil de données est rétrospectif car nous avons relevé les éléments relatifs aux cauchemars à partir des dossiers des patients.

L'étude ParisMem étant une étude ouverte, les patients peuvent choisir de recevoir ou non le propranolol. Pour cette raison, les patients du "blocage de la reconsolidation sans propranolol" étaient trop peu nombreux au moment de notre recueil des données pour constituer un groupe contrôle.

1.2. Population

Nous cherchons à montrer une tendance et non pas à prouver l'efficacité du traitement. Il ne nous paraît donc pas utile de calculer le nombre de sujets nécessaires. La population est constituée de tous les patients inclus dans l'étude Paris Mem sur le site du CHU de la Pitié Salpêtrière entre avril 2016 (début du protocole) et octobre 2017, ayant effectué au moins 5 des 6 séances de blocage de la reconsolidation sous propranolol.

Les données socio-démographiques et cliniques concernant les patients sont collectées lors de l'entretien réalisé à l'inclusion (V0) selon les données d'habitus ou cliniques. Nous avons relevé :

- l'âge
- le sexe
- le type d'évènement traumatique subi

- la présence d'un antécédent de traumatisme avant celui pour lequel le patient consulte
- le délai écoulé depuis la survenue du traumatisme
- le traitement existant pour l'ESPT (IRS, anxiolytiques, psychothérapie, aucun)
- la sévérité de l'ESPT (score de la PCL-S à V0)
- les comorbidités (épisode dépressif caractérisé, trouble anxieux, addiction)
- la présence d'arrêt de travail en cours ou passé

1.3. Critère de jugement principal

Le critère étudié est l'auto-évaluation de la fréquence de la gêne due aux cauchemars selon l'item n°2 de la PCL-S, formulé ainsi : « *Durant la dernière semaine, dans quelle mesure avez-vous été perturbé(e) par des rêves répétés en relation avec l'évènement ?* ».

Le critère de jugement principal est la différence du score moyen attribué à cet item avant (V1) et après traitement (V7) puis après 6 semaines (V8) pour surveiller l'état des cauchemars à distance. Les données avant traitement sont celles relevées à V1, car la PCL-S est une évaluation rétrospective de l'état clinique au cours de la dernière semaine écoulée avant le début du traitement. Rappelons que V7 a lieu une semaine après la 6^{ème} et dernière séance et V8 six semaines après la fin du traitement (3 mois après l'inclusion).

Nous avons relevé lors des consultations V1 à V8 le score à l'item concernant les cauchemars. L'item est coté par un score de 1 à 5 permettant au patient d'auto-évaluer la gêne ressentie pour ce symptôme (1 = pas du tout ; 2 = un peu ; 3 = parfois ; 4 = souvent ; 5 = très souvent). Pour simplifier, nous appellerons par la suite "cauchemars" ces "rêves répétés et perturbants en relation avec l'évènement traumatique".

2. Analyses effectuées

2.1. Analyses de l'évolution de la PCL-S et des cauchemars

Les données sont basées sur des variables qualitatives ordinales. L'évolution globale de l'ESPT est analysée par comparaison des scores moyens de la PCL-S entre V1 et V7 puis à V8. L'évolution des cauchemars est analysée par le critère de jugement principal, c'est-à-dire la différence des scores de l'item n°2 de la PCL-S entre V1 et V7 puis à V8. Avant analyse, nous

avons vérifié la normalité des scores de PCL-S à V1 et celle des scores de cauchemars à V1 par le test de normalité de Shapiro-Wilk. L'analyse correspond à la différence des moyennes pour des échantillons appariés selon le test de Student si les données suivent une loi normale ou selon le test de Wilcoxon si les données ne suivent pas une loi normale. Les analyses statistiques sont réalisées dans le logiciel R et sur le site BiostaTGV.

Afin de prendre en compte les patients perdus de vue, l'analyse est effectuée en intention de traiter (ITT) en incluant tous les patients et en prenant en compte le score de cauchemars déclaré par les patients perdus de vue lors de la dernière séance où ils étaient présents. Nous effectuerons également une analyse per protocole, qui exclut les patients qui n'ont pas effectué la totalité des 6 séances ou sont perdus de vue après V6. La comparaison des résultats en intention de traiter et en per protocole permet de tester la robustesse des résultats.

2.2. Analyse en sous-groupes

Nous choisissons d'étudier plusieurs sous-groupes cliniquement pertinents.

Une sous-population est constituée des patients dont le score initial à la question concernant les cauchemars de la PCL-S est "souvent" ou "très souvent". En effet, c'est pour les patients les plus touchés par un symptôme que l'amélioration clinique peut s'avérer la plus difficile et que des options thérapeutiques doivent être étudiées.

Un autre choix de sous-groupe est effectué en fonction du délai écoulé depuis le traumatisme. D'après certains auteurs, la mémoire devient moins malléable 8 à 10 ans après l'encodage initial. Nous cherchons à déterminer s'il existe une période favorable pour recommander le traitement. Pour cela deux sous-groupes sont constitués, selon que le délai depuis le traumatisme est inférieur ou supérieur à 8 ans.

1. Patients inclus

1.1. Nombre

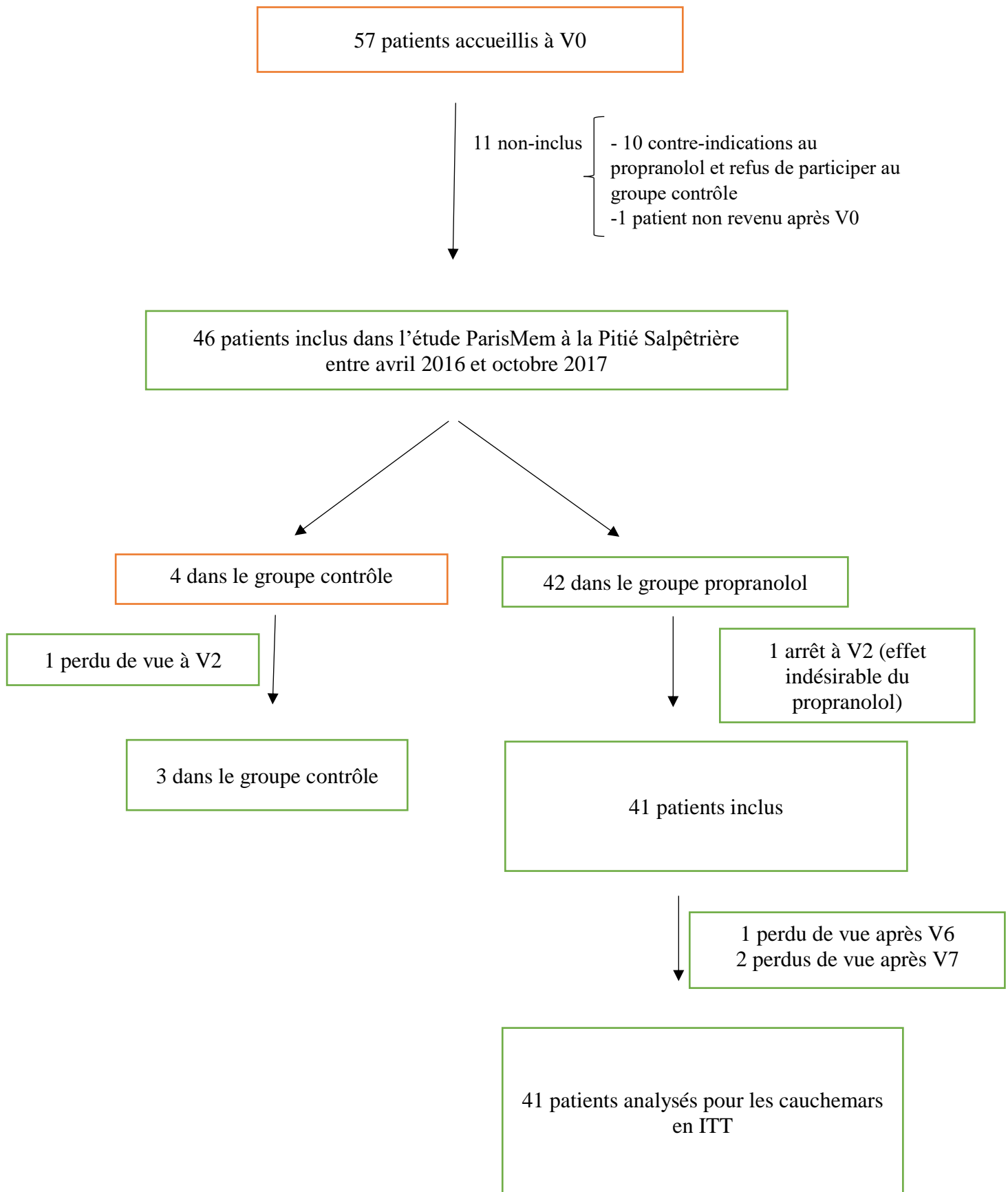
Initialement, 57 patients se sont présentés pour le protocole ParisMem entre avril 2016 et octobre 2017. Sur ces 57 patients initiaux :

- 11 patients n'ont pas été inclus, en raison d'une contre-indication au propranolol et un refus de participer au groupe contrôle, ou ne se sont pas présentés après la séance d'inclusion V0 et sont considérés comme non inclus avant d'avoir reçu la première dose de traitement.
- 4 patients ont été inclus dans le groupe contrôle (par refus du traitement ou par contre-indication au propranolol) dont 3 ont poursuivi l'étude et 1 a été perdu de vue après V2.
- 1 patiente a dû arrêter l'étude pour effet indésirable (varices et douleurs aux membres inférieurs) après V2.

Au total, nous avons inclus 41 patients, participant dans le groupe propranolol, inclus entre avril 2016 et octobre 2017 dans l'étude ParisMem, pour qui la prise en charge de V0 à V8 était comprise entre avril 2016 et décembre 2017 (V8 a lieu 6 semaines après V7, soit 3 mois après l'inclusion).

Parmi les 41 patients inclus, tous ont participé au moins aux 6 séances de blocage de la reconsolidation mnésique soit V1 à V7. Un seul patient a été perdu de vue après V6. Sept patients ont été perdus de vue après V7. Les 33 autres ont participé de V0 à V8. Les données concernant ces 8 patients perdus de vue ont été analysées en ITT, en prenant en compte le score des cauchemars identique à celui de la dernière séance à laquelle ils ont participé. Une analyse per protocole est réalisée en excluant tous ceux qui n'ont pas été présents jusqu'à V8.

Figure 1. Diagramme des flux



1.2. Caractéristiques

Au total, 28 femmes et 13 hommes ont participé. Les caractéristiques de patients figurent dans le tableau 1.

L'âge des participants est compris entre 17 ans et 72 ans, avec un âge médian de 43 ans (écart-type de 13,7 ans).

Les évènements traumatiques amenant à consulter sont variés :

- 12 personnes ont été victimes des attentats du 13 novembre, soit en tant que victime présente sur place, secouriste, infirmier des urgences, voisin ayant assisté aux fusillades, ou proche de victime. 1 personne a été victime de l'attentat de la rue de Rennes à Paris en 1986, 1 personne d'un attentat en Algérie en 1988.
- 2 personnes ont vécu ou assisté à des scènes de torture et de carnage en Afrique en raison de leur profession (militaire, reporter de guerre)
- 5 personnes ont subi un accident de la voie publique (voiture, scooter, vélo, chute accidentelle sur les rails d'un RER)
- 8 personnes ont été agressées physiquement, par une ou plusieurs personnes, lors d'un vol ou sans motif apparent.
- 2 personnes ont été agressées sexuellement à l'âge adulte
- 6 personnes consultent pour des faits remontant à l'enfance : abus sexuel, viol ou maltraitance, dont 5 pour lesquels les faits étaient répétés
- 4 personnes consultent pour un autre motif : 2 ont retrouvé un proche décédé brutalement, et 2 gardent un vécu traumatique de leur réveil en service de réanimation après une perte de connaissance.

31 personnes (75,6%) présentent un antécédent d'un ou plusieurs autre(s) évènement(s) traumatique(s) que celui pour lequel elles consultent. Parmi les antécédents traumatiques déclarés, on retrouve des agressions physiques et sexuelles, des accidents de la route, des attaques à main armée, le décès brutal d'un proche, des incendies ou des catastrophes naturelles.

Les arrêts de travail d'au moins 3 jours dus à l'évènement, passés ou en cours, sont relevés. Pour trois patients ces données sont manquantes. Certains patients se déclarent sans emploi actuel (femme au foyer, retraité, étudiant, sans activité, en recherche d'emploi). 10 patients

(26,3%) déclarent un arrêt de travail (arrêt de travail de 3 jours, de 10 jours, ou congé longue maladie).

Données socio-démographiques			
Nombre de participants		41	
Sexe	Hommes	13 (31,7%)	
	Femmes	28 (68,3%)	
	Sex-ratio F/H	2,15	
Âge (années)		17 à 72 ans Âge médian = 43 Âge moyen = 44 (SD=13,7)	
Type de traumatisme	Attentats du 13/11/2015 ou autre attentat	14	
	Faits de guerre (Zaïre, Gabon)	2	
	AVP	5	
	Agression physique	8	
	Agression sexuelle à l'âge adulte	2	
	Abus sexuel dans l'enfance	5	
	Maltraitance dans l'enfance	1	
	Proche retrouvé suicidé/mort brutalement	2	
Réveil en service de réanimation	2		
Antécédent de traumatisme (AVP, agression physique ou sexuelle, incendie...)		31 (75,6%)	
Comorbidités (d'après la MINI)	Episode dépressif caractérisé	12 (29,2%)	
	Trouble anxieux	5 (12,1%)	
	Consommation d'alcool	modérée	17 (41,4%)
		abusives	2 (4,8%)
Traitement en cours	Antidépresseurs (IRS, IRSNa, IMAO)	18 (43,9%)	
	Anxiolytiques ou hypnotiques	21 (51,2%)	
	Psychothérapie (seule ou en association)	13 (31,7%)	
Arrêts de travail (passé ou en cours)		10 (26,3%)	
Score médian de la PCL-S		65	

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

La consommation d'alcool est quantifiée. Au total, 19 patients consomment régulièrement de l'alcool. 17 patients présentent une consommation d'alcool modérée entre 2 et 10 verres déclarés par semaine. Le seuil de consommation excessive défini par l'OMS est de plus de 21 verres/semaine chez l'homme et 14 verres/semaine chez la femme. 4 patients ont augmenté leur consommation d'alcool depuis l'évènement, tout en restant dans les limites tolérées par l'OMS. Seuls 2 patients déclarent un antécédent d'alcool-dépendance et une consommation d'alcool

excessive, ayant nécessité des consultations spécialisées auprès d'un addictologue ou d'un psychiatre.

A l'inclusion, le score médian de la PCL-S pour les 41 patients est de 65 sur 85. La moyenne est de 64,7 (écart-type de 8,5). Les scores le plus bas et le plus élevé de la PCL-S à l'inclusion sont de 45 et 80 sur 85.

2. Analyse des résultats

2.1. Comparaison avant et après le protocole

2.1.1. Concernant la PCL-S

La moyenne de la PCL-S à V1 est de 61,3 sur 85 et la médiane à V1 est de 62 sur 85. La moyenne de la PCL-S reste stable autour de 40 sur 85 à V7 et V8. La médiane de la PCL-S après traitement est de 38 à V7 et V8. Ces observations sont détaillées dans le tableau 2.

Moyenne	V1	V7	V8
PCL-S (score sur 85)	61,3	39,8	40,2
Cauchemars (score sur 5)	3,3	2,0	2,0

Tableau 2. Moyennes de la PCL-S et des cauchemars en fonction du temps

D'après le test de Shapiro-Wilk, les données de la PCL-S à V1 suivent une loi normale.

La PCL-S diminue de 21 points entre V1 et V7 et cette baisse est statistiquement significative d'après le test de Student ($p=3.10^{-8}$). Les PCL-S ne diffèrent pas significativement entre V7 et V8 ($p=0,72$).

A V7, 28 patients n'ont plus d'ESPT constitué (PCL-S inférieure à 44) soit 68% de l'échantillon total, même si certains symptômes peuvent persister.

L'ESPT reste très sévère pour 2 patients en fin d'étude avec des PCL-S à 73 et 77. Concernant la patiente dont la PCL-S est de 77 à V7 : il s'agit d'une femme de 43 ans, consultant pour une tentative d'agression lors d'un conflit au travail. Sa PCL-S initiale est de 80. On ne retrouve pas d'élément intercurrent pouvant expliquer une aggravation des troubles. A V8, la PCL-S

pour cette patiente s'améliore à 64. Initialement le score de cauchemars est de 5, et il est de 1 à la fin du protocole.

Pour la patiente dont la PCL-S est de 73 à V7 : il s'agit de la personne perdue de vue après V6. C'est une femme de 42 ans, consultant pour des abus sexuels dans l'enfance. Sa PCL-S initiale est très sévère (score de 74 à V1), s'améliore sensiblement (score de 52 à V4), puis se réaggrave (score de 61 à V5 et 73 à V7). De même, les cauchemars, initialement cotés à 3, disparaissent à V4 et V5, pour se réaggraver à V6 (score égal à 3). Nous n'avons pas connaissance d'évènement intercurrent qui puisse expliquer cette ré-aggravation à V6.

2.1.2. Analyse de sensibilité

Les moyennes de la PCL-S per protocole c'est-à-dire en excluant les 8 patients perdus de vue à V8 sont sensiblement identiques à celles en intention de traiter. Les moyennes en ITT et per protocole sont indiquées dans le tableau 3. La PCL-S moyenne est 61 à V1, 39,3 à V7 et 39,9 à V8. Comme dans l'analyse en ITT, nous retrouvons une différence statistiquement significative entre V1 et V7 ($p < 0,05$) puis pas de différence entre V7 et V8 ($p = 0,72$). Les moyennes pour les cauchemars sont 3,3 à V1, 2 à V7 et 1,9 à V8. L'analyse per protocole pour les cauchemars montre une différence significative entre V1 et V7 ($p = 6.10^{-5}$) et pas de différence entre V7 et V8 ($p = 0,93$). Les résultats sont donc quasiment identiques en ITT et en per protocole.

Moyenne	V1	V7	V8
Intention de traiter	61,3	39,8	40,2
Per protocole	61,0	39,3	39,9

Tableau 3 : Comparaison de la PCL-S à V1, V7 et V8 en ITT et PP

Cette comparaison entre l'analyse en intention de traiter et l'analyse en per protocole constitue une analyse de sensibilité. Les résultats identiques obtenus en ITT et per protocole sont un indicateur de robustesse des résultats malgré l'effectif réduit.

2.1.3. Concernant les cauchemars

35 patients souffrent de cauchemars au début du protocole (score de 2 "un peu" ou plus à l'item n°2 de la PCL-S), soit 85 % des patients.

Le score moyen des cauchemars à V1 est de 3,3 sur 5. Il est de 2,0 sur 5 à V7 puis à V8.

Initialement, dix-neuf patients avaient des cauchemars cotés 4 ou 5, tandis que seize patients avaient des cauchemars cotés 2 ou 3 et six ne présentaient déjà pas du tout de cauchemars. A V7, cinq patients avaient encore des cauchemars cotés 4 ou 5, tandis que seize patients cotaient 2 ou 3 et vingt patients n'avaient pas du tout de cauchemars (score de 1). Ces observations sont détaillées dans le tableau 4 et les trajectoires du sous-groupe de patients présentant des cauchemars sévères sont détaillées ci-après.

Réponse à l'item cauchemars de la PCL-S	V1	V7	V8	Variation V1-V8 (effectif)
“Très souvent“	8	3	2	- 6
“Souvent“	11	2	1	- 10
“Parfois“	12	6	9	- 3
“Un peu“	4	10	10	+ 6
“Pas du tout“	6	20	19	+ 13

Tableau 4. Nombre de patients et variation totale de V1 à V8 pour chaque score à l'item des cauchemars

Les données pour les cauchemars à V1 ne suivent pas une loi normale d'après le test de Shapiro-Wilk. Les cauchemars entre V1 et V7 diminuent de façon statistiquement significative d'après le test de Wilcoxon pour des échantillons appariés ne suivant pas une loi normale ($p=1.10^{-5}$). Les cauchemars ne diffèrent pas significativement entre V7 et V8 ($p=0,93$).

Afin de mieux visualiser l'évolution clinique, nous avons classé dans la figure 2 les cauchemars en trois classes de sévérité : sévère, modérée ou nulle. L'intensité sévère correspond à une gêne “souvent“ ou “très souvent“ (représentée par les scores 4 ou 5 respectivement), tandis que l'intensité modérée correspond aux cotations “un peu“ ou “parfois“ (représentées par les scores 2 ou 3 respectivement). L'intensité nulle correspond à l'absence de cauchemars (cotation “pas du tout“ par le score de 1).

Initialement à V1 19 présentent des cauchemars sévères, et ce chiffre diminue à 5 patients à V7 puis 3 patients à V8. Les patients n'ayant pas du tout de cauchemars sont au nombre de 6 à V1, puis ils sont 20 à V7 et 19 à V8. A V1, 16 patients présentent des cauchemars d'intensité modérée, et ce chiffre reste stable au cours du protocole, puisqu'il est de 16 également à V7 et de 19 à V8. Cependant, le groupe des patients avec des cauchemars modérés n'est pas constitué des mêmes personnes avant et après le protocole. La majorité des cauchemars initiaux sévères sont devenus modérés, tandis que des cauchemars modérés ont disparu complètement.

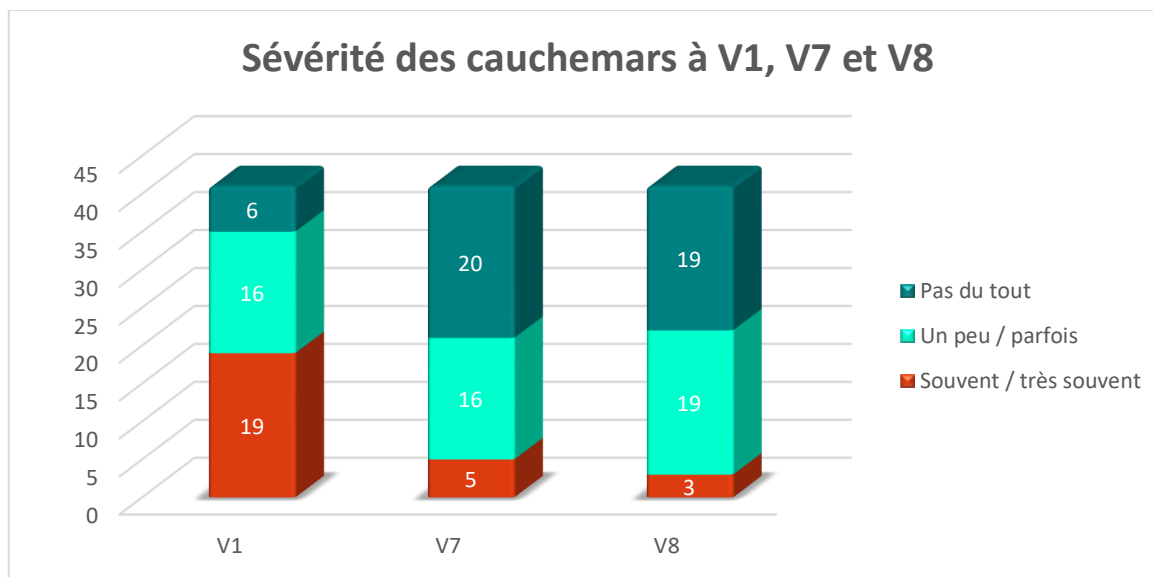


Figure 2. Nombre de patients selon les sévérités de cauchemars sévère, modérée ou nulle

La figure 2 présente le nombre (effectif) de patients dans chaque groupe de sévérité des cauchemars selon le questionnaire de la PCL-S aux séances V1, V7 et V8. En rouge les patients dont l'intensité est "sévère" (scores 5 ou 4) ; en bleu clair les patients dont la sévérité des cauchemars est "modérée" (scores 3 ou 2), en bleu foncé ceux qui ne présentent pas ou plus du tout de cauchemars (score 1).

2.2. Cinétique d'évolution au cours du temps

2.2.1. Concernant la PCL-S

Nous observons dans la figure 3 que la PCL-S diminue régulièrement au fil des séances de V1 à V7, puis reste stable à V8. Nous remarquons que la PCL-S moyenne avait déjà commencé à diminuer entre V0 (séance d'inclusion) et V1 (1ère séance de blocage de la reconsolidation mnésique). Elle baisse de façon plus importante après la 1ère et la 2ème séance puis après la 5ème séance.

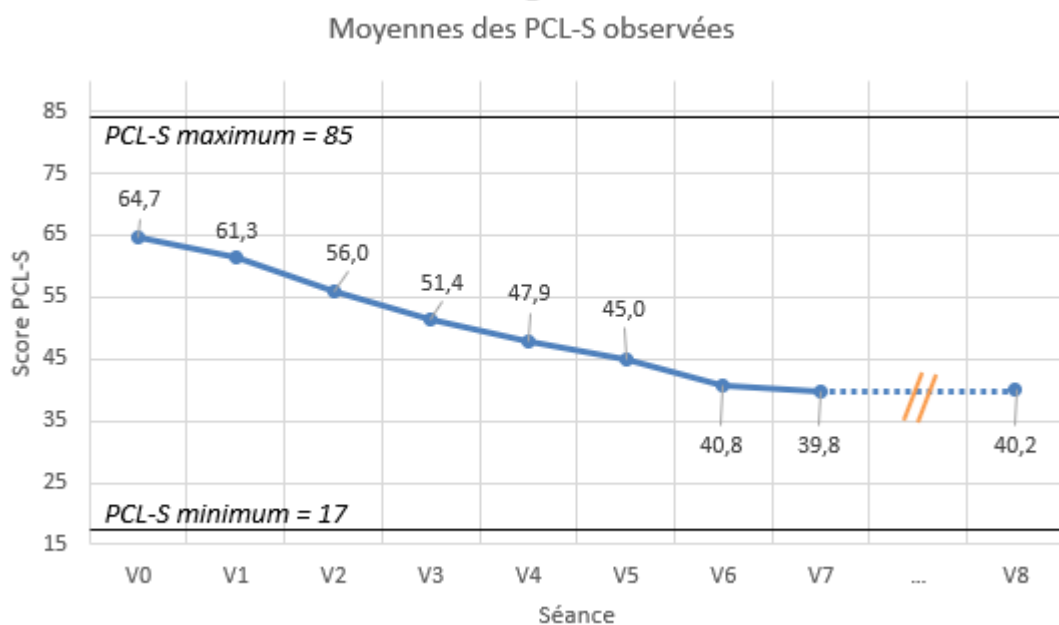


Figure 3. Scores moyens de la PCL-S en fonction du temps

Rappelons que le délai est d'une semaine entre deux séances de V1 à V7, et la ligne pointillée représente les six semaines écoulées entre V7 et V8.

2.2.2. Concernant les cauchemars

Nous observons dans la figure 4 que les cauchemars diminuent dès V1 puis régulièrement au fil des séances de V1 à V7. La moyenne des cauchemars reste stable entre V7 et V8.

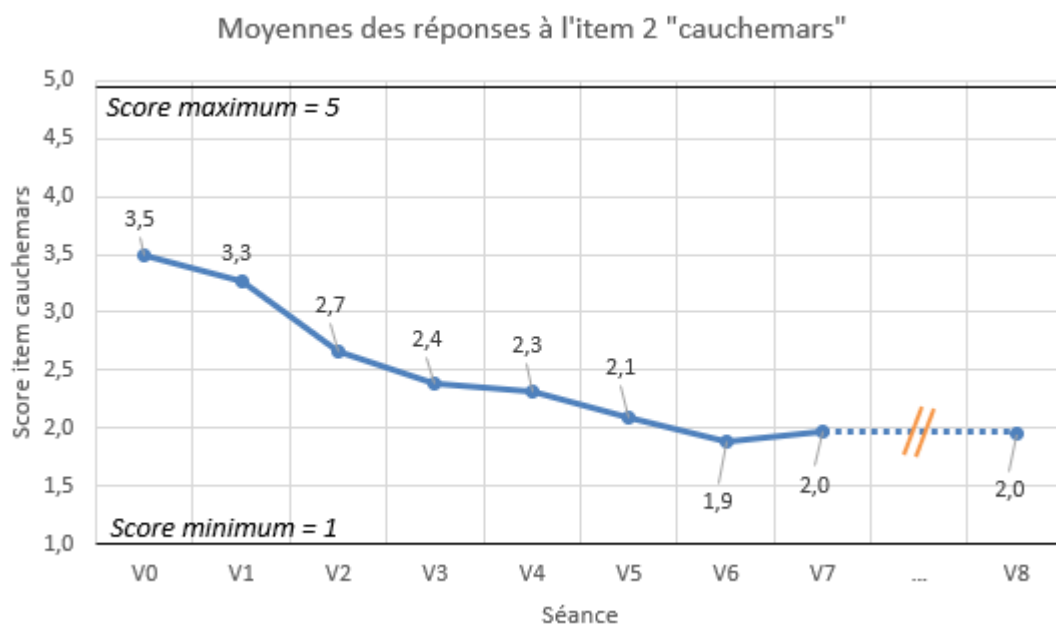


Figure 4. Scores moyens de cauchemars en fonction du temps

Rappelons que le délai est d'une semaine entre deux séances de V1 à V7, et la ligne pointillée représente les six semaines écoulées entre V7 et V8.

2.3. Evolution comparée de la PCL-S et des cauchemars

A V1, tous les patients ont une PCL-S supérieure à 44, puisque c'est un critère d'inclusion à V0 (en réalité, nous constatons que 3 patients ont déjà des scores de PCL-S inférieurs à 40 ; il s'agit d'une amélioration dès l'inclusion dans le protocole dont nous discuterons les causes possibles dans la partie discussion de ce travail). Avant le traitement, pour les patients dont les cauchemars sont inexistantes ou faibles (score 1 ou 2), la PCL-S se situe autour de 50 à 60 c'est-à-dire que les ESPT sont modérés. Si les cauchemars sont modérés ou sévères (scores 3, 4 ou 5), la PCL-S prend des scores très variables de 45 à 85. En moyenne, les ESPT sont sévères quand les cauchemars sont très présents. Ces observations sont indiquées dans la figure 5. D'une façon générale à V1, nous constatons que les patients peuvent avoir un ESPT sans cauchemars ou avec des intensités différentes de cauchemars.

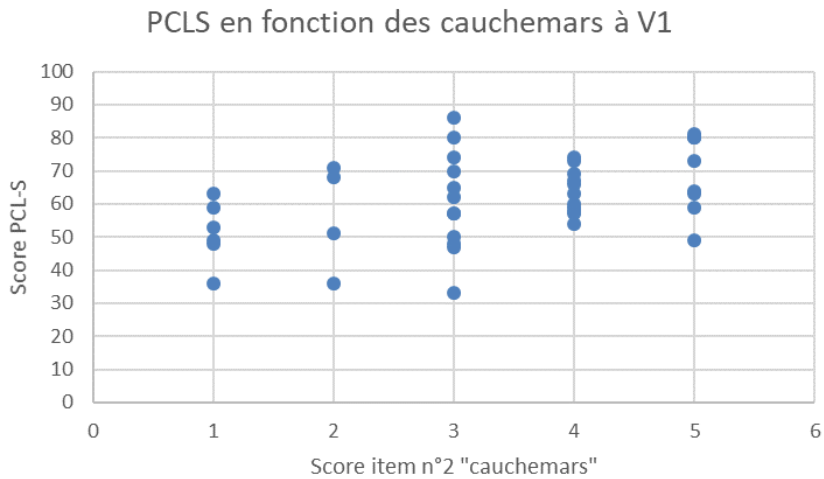


Figure 5. Scores de PCL-S en fonction des scores de cauchemars pour les 41 patients à V1

A V7, la quasi-totalité des patients qui n’ont plus de cauchemars ont une PCL-S inférieure à 44, c’est-à-dire qu’il n’y a quasiment pas de cauchemars qui persistent quand les patients sont guéris. Par contre, tous les patients dont les cauchemars restent modérés ou sévères sont encore malades. Ces observations sont indiquées dans la figure 6.

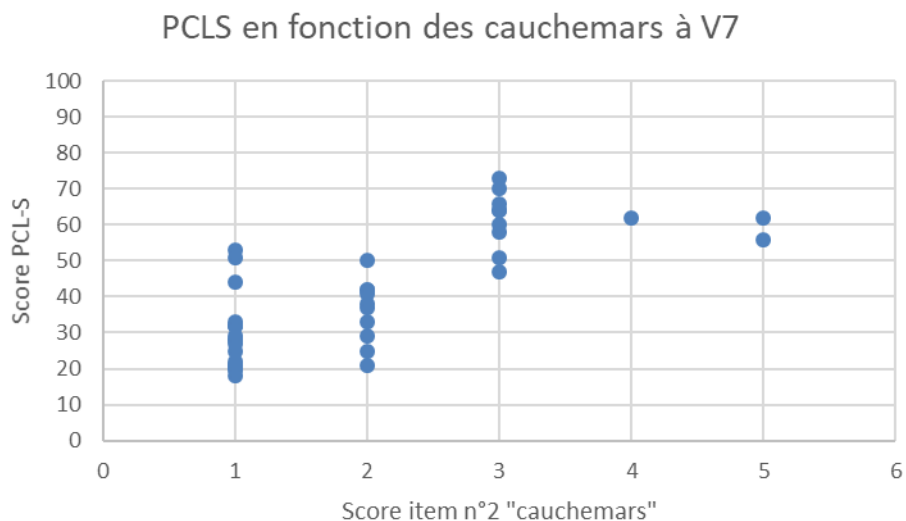


Figure 6. Scores de PCL-S en fonction des scores de cauchemars pour les 41 patients à V7

Dans le processus de guérison, nous observons que la diminution de la PCL-S sous le seuil de 44 et la forte réduction des cauchemars à un score coté “un peu“ sont concomitantes. Cette tendance observée suggère qu’à la fin du traitement, les cauchemars deviennent un bon indicateur de rémission.

2.4. Analyses en sous-groupes

2.4.1. Analyse des patients avec les cauchemars initiaux sévères

Nous cherchons à caractériser les patients dont les cauchemars sont sévères initialement (scores de 4 ou 5 à V1). Cela concerne 19 patients, parmi lesquels 14 femmes et 5 hommes (sex-ratio = 2,8) ; âgés de 26 à 72 ans ; 6 victimes d'attentat, 3 AVP, 2 réveils en service de réanimation, 7 agressions physiques ou sexuelles ou tentatives, 1 personne dont un proche est mort brutalement. Ce groupe est très hétérogène, sur le plan de l'âge et du type de traumatisme.

Concernant leur évolution au cours du protocole :

- 12 d'entre eux n'ont plus ou peu de cauchemars à V7 (score 1 ou 2 à V7).

Nous cherchons à caractériser ces 12 patients : 11 femmes et 1 homme, âgés de 31 à 72 ans ; 2 victimes du Bataclan, 1 infirmière pendant les attentats en Algérie, 1 réveil en service de réanimation, 1 AVP, 1 décès brutal d'un proche, 5 victimes de tentatives ou agressions physique ou sexuelle, 1 abus sexuel dans l'enfance. Les délais depuis la survenue du traumatisme étaient hétérogènes. 4 patients parmi ces 12 n'avaient pas d'antécédent de traumatisme. Ces données ne mettent pas en évidence de facteur prédictif potentiel pour l'amélioration notable des cauchemars parmi les caractéristiques étudiées.

- Les cauchemars restent sévères pour 5 d'entre eux à V7 (score de 4 ou 5 à V7).

Nous cherchons à caractériser ces 5 patients : 3 femmes et 2 hommes, âgés de 26 à 63 ans ; 1 AVP, 1 voisine des bars touchés pendant les attentats du 13 novembre, 1 infirmière au réveil le soir des attentats du 13 novembre, 2 victimes d'agression ou tentative d'agression physique au travail. Parmi eux, l'un a subi un autre événement traumatique (2ème AVP) entre V5 et V6, un autre connaît des problèmes professionnels tout au long du protocole, tandis la 3ème (infirmière au réveil) a laissé s'écouler un mois et demi entre V6 et V7 (au lieu d'une semaine) car elle était indisponible. Pour cette personne, les cauchemars étaient absents de V3 à V6 puis se sont réaggravés à V7 un mois et demi après V6.

Ainsi les 5 patients qui ont un score sévère à V7 sont des patients qui avaient déjà un score sévère à V1. Le traitement n'a pas permis de diminuer les cauchemars pour ces patients.

A V8, 11 d'entre eux n'ont pas ou peu de cauchemars et 3 d'entre eux ont encore des cauchemars sévères. Les scores continuent à diminuer pour certains patients entre V7 et V8, sans que l'analyse soit statistiquement significative ($p=0,74$).

2.4.2. Analyse des patients avec des cauchemars absents ou modérés initialement

Il s'agit des patients avec un score de cauchemars à 1, 2 ou 3 à V1. Ils sont au nombre de 22. Aucun ne présente un score de cauchemars 4 ou 5 à V7 ni à V8. Le traitement n'a pas rendu sévères des cauchemars qui étaient modérés ou inexistantes initialement.

2.4.3. Délai depuis l'évènement traumatique et type de traumatisme

Les délais depuis la survenue de l'évènement sont très hétérogènes : de 6 mois à 42 ans. La moyenne de ce délai est de 11,5 ans. La médiane est à 3 ans, c'est-à-dire que la moitié des patients consultent pour des faits survenus il y a moins de 3 ans.

Délai	V1	V7	V8
Moins de 8 ans (25 patients)	3,4	2	2,1
Plus de 8 ans (16 patients)	3,0	1,9	2,0
Echantillon total	3,3	2,0	2,0

Tableau 5 : Scores moyens des cauchemars à V1, V7 et V8 selon le délai écoulé depuis le traumatisme

Nous retrouvons 25 patients pour qui les faits sont survenus il y a moins de 8 ans (entre 6 mois et 7 ans). Le score moyen à V1 des cauchemars pour ces patients est 3,44 sur 5. Ce chiffre est représentatif de la moyenne des cauchemars de l'ensemble des patients. A V7 le score moyen des cauchemars pour ces patients est 2 sur 5. La diminution des cauchemars entre V1 et V7 dans ce groupe semble statistiquement significative d'après le test de Wilcoxon ($p=2.10^{-4}$).

Il y a 16 patients pour qui les faits sont survenus il y a plus de 8 ans (entre 9 ans et 42 ans). Le score moyen de cauchemars pour ces patients est de 3 à V1, puis de 1,9 à V7. La diminution des cauchemars entre V1 et V7 dans ce groupe semble statistiquement significative d'après le test de Wilcoxon ($p=4.10^{-4}$). Les cauchemars semblent moins sévères dans le sous-groupe pour qui le traumatisme est survenu il y a plus de 8 ans, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,51$).

Nous ne retrouvons donc pas de différence d'évolution des cauchemars selon le délai écoulé depuis le traumatisme.

2.4.4. Description du groupe sans propranolol

Il y avait trois patients traités uniquement par le traitement habituel ; dans ce groupe, les mêmes visites et évaluations sont prévues, mais les patients n'effectuent pas les séances de blocage de la reconsolidation mnésique, ils bénéficient d'une éventuelle administration d'IRS et de séances de psychothérapie par un clinicien du protocole. Les données de ces patients n'ont pas été utilisées en tant que groupe contrôle pour l'analyse statistique, en raison du faible effectif et de l'impossibilité de comparaison entre les deux groupes.

Il s'agit d'un homme et de deux femmes, âgés de 31, 32 et 54 ans. L'une est une victime présente au Bataclan, l'homme a été hospitalisé en réanimation le soir des attentats et a vu les blessés arriver à côté de lui, et la troisième a retrouvé sa mère décédée au domicile quand elle était enfant. Les PCL-S initiales sont de 45, 48 et 69 respectivement. Deux d'entre eux ne souffrent pas de cauchemars à l'inclusion, et n'en développent pas pendant le protocole. La troisième patiente a un score de cauchemars de 5 sur 5 à V1, qui est diminué à 3 sur 5 à V7 et V8. Ce seul cas semble montrer une amélioration de ses cauchemars mais ce groupe ne permet pas de conclure quant à l'évolution des cauchemars sans les séances de réexposition au récit traumatique sous propranolol.

2.5. Tolérance du propranolol

Le traitement était globalement assez bien toléré. Le protocole a dû être arrêté pour une patiente devant l'apparition de varices et douleurs des membres inférieurs à V2. Deux patients ont signalé des nausées. Un patient a présenté une fréquence cardiaque basse mais supérieure à 40 battements/minute avec une bonne tolérance clinique et un ECG normal ; après avis cardiologique, le protocole a pu être poursuivi. Trois recrudescences anxieuses ou suicidaires sont notifiées comme évènement indésirable, mais elles sont résolutes et considérées comme non graves. De plus, elles sont mises en lien avec une explication propre au patient (évènement intercurrent pendant le protocole, date anniversaire du traumatisme) et ne sont pas imputables au traitement.

1. Synthèse des résultats comparés à la littérature

1.1. Caractéristiques de la population

1.1.1. Sex-ratio de l'échantillon

Le nombre de femmes est 2,15 fois supérieur au nombre d'hommes inclus dans le groupe. Ce ratio correspond aux prévalences d'ESPT selon le sexe en population générale en France. Comme nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail, les études françaises retrouvent des prévalences d'environ 8% pour les femmes et 4% pour les hommes. L'explication la plus plausible serait un recours aux soins pour l'ESPT plus fréquent et socialement mieux admis pour les femmes que pour les hommes, comme dans le cas de la dépression (Albert, 2015; Kessler, 2003).

1.1.2. Présence d'un antécédent d'évènement traumatique

31 patients soit 75% des patients dans notre échantillon ont déjà vécu un évènement traumatique. Pourtant en population générale les chiffres sont moindres puisque 30% des gens environ seraient exposés à un évènement traumatique au cours de leur vie comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail (Kessler et al., 1995). Dans notre étude, le nombre de sujets ayant vécu un évènement traumatique préalable est donc 2,5 fois plus élevé que dans la population générale.

Une explication venant appuyer cette observation est que l'antécédent de traumatisme antérieur constituerait un élément "fragilisant" et que ces personnes seraient plus à risque de développer un ESPT par la suite, comme c'est le cas pour les patients de l'étude. Dans la littérature, on retrouve que les abus sexuels et la maltraitance dans l'enfance augmentent par 2 le risque d'ESPT ou de syndrome anxio-dépressif et par 20 le risque de tentative de suicide (Knutson, 1995; Maughan & McCarthy, 1997).

1.1.3. Comorbidités

Près de 40% des patients étudiés présentent une comorbidité associée. Chez 30% des patients recrutés dans notre étude, on retrouve un épisode dépressif caractérisé actuel et chez 10% un trouble anxieux (trouble panique, agoraphobie ou trouble anxieux généralisé). Cette observation correspond aux chiffres de la population générale car selon les études, le nombre d'ESPT qui se compliquent d'un état dépressif avoisine les 30% (Rousseau, 2010). Ces chiffres varient selon le type de traumatisme et la population étudiée car les personnes ayant subi un traumatisme intentionnel (agression, guerre) sont plus à risque de développer un ESPT compliqué. La littérature nous précise que les dépressions post-traumatiques sont plus sévères que les dépressions hors contexte traumatique (Campbell et al., 2007).

La consommation d'alcool est moindre que dans la population générale. En effet 46% des patients de l'échantillon rapportent une consommation d'alcool, tandis qu'en population générale, 86 % des personnes âgées de 15 à 75 ans déclarent avoir bu de l'alcool au cours des douze derniers mois, avec un nombre déclaré de verres bus par semaine estimé à 5,5 en moyenne, d'après une étude de l'INPES en 2014 (Richard, 2015). Cette discordance entre les sujets de notre étude et la population générale peut s'expliquer par une sous-déclaration de la consommation dans les auto-questionnaires, par crainte qu'une consommation excessive soit incompatible avec la poursuite du protocole. Une autre hypothèse plus optimiste serait que les personnes participant au protocole ont une meilleure connaissance des recommandations d'hygiène de vie et n'ont pas recours à l'alcool comme anxiolytique. Pourtant, une étude américaine affiche des prévalences d'abus d'alcool plus inquiétants : l'ESPT pourrait se compliquer d'un abus de consommation d'alcool dans un cas sur deux pour les hommes et un cas sur trois pour les femmes d'après Dvorak et collaborateurs (Robert D. Dvorak, 2013).

1.1.4. Sévérité de l'ESPT

Dans notre étude, le score médian de PCL-S de 65 sur 85 à l'inclusion dénote que l'ESPT est sévère pour nos 41 patients. D'après la cotation de la PCL-S, si le diagnostic d'ESPT est posé à partir du seuil de 44 sur 85, un score supérieur à 60 sur 85 indique un ESPT très sévère (Keen et al., 2008).

1.2. Evolution clinique

1.2.1. Concernant l'état de stress post-traumatique

De façon générale, nous attendions une amélioration clinique du syndrome post-traumatique, reflétée par une diminution de la PCL-S au cours de l'étude. Nous constatons que la PCL-S moyenne diminue en effet de 21 points sur 85 (et même de 24,9 points si l'on prend en compte le score moyen de la PCL-S à V0) et cette diminution est statistiquement significative au cours du protocole puis reste stable après la prise en charge. Ces résultats sont compatibles avec les études préalables menées sur des petites cohortes par l'équipe canadienne d'Alain Brunet, responsable scientifique de ParisMem, qui montrent l'efficacité du propranolol sur le blocage de la reconsolidation mnésique (Brunet et al., 2008, 2014). En particulier, l'étude parue en janvier 2018 contrôlée contre placebo chez 60 patients avec ESPT montre une diminution de 24,5 points à la PCL-S suite à la prise en charge par 6 séances de blocage de la reconsolidation mnésique sous propranolol à une posologie légèrement plus élevée que celle utilisée dans l'étude ParisMem (Brunet et al., 2018).

Plus précisément, nos résultats montrent que la diminution de la PCL-S est progressive au cours des séances. L'amélioration de l'ESPT apparaît plus marquée après les deux premières séances ainsi qu'après la 5^{ème} séance. D'autre part, la PCL-S reste stable après la fin de la prise en charge. Ce résultat indique que l'amélioration de l'ESPT se maintient à distance de la fin du traitement, mais que l'amélioration clinique ne se poursuit plus après l'arrêt de la prise en charge. Devant cette diminution régulière et progressive à chaque séance puis cette stabilisation à l'arrêt, nous nous questionnons sur la pertinence de poursuivre les séances de blocage de la reconsolidation mnésique au-delà de 6 semaines : est-ce que cela permettrait que la PCL-S continue à baisser, reflétant une rémission de l'ESPT ?

Par ailleurs, nous remarquons que la PCL-S diminue déjà entre V0 (séance d'inclusion) et V1 (1^{ère} séance de blocage de la reconsolidation mnésique). Cette baisse de 3,4 points du score moyen de la PCL-S avant le début effectif du traitement peut s'expliquer par deux hypothèses. La PCL-S reflète l'état clinique sur le mois précédent à V0 et sur la semaine précédente à V1. Cette auto-évaluation peut évoluer au cours du temps et cette diminution peut correspondre à l'évolution de la maladie, chez des patients qui continuent à prendre leurs traitements habituels. Une autre explication, psychologiquement très intéressante, serait l'effet "placebo" bénéfique de l'inclusion dans un protocole de recherche prometteur et l'effet rassurant et étayant de la prise en charge par les équipes médicales et paramédicales lors de l'inclusion. L'attention portée

au patient est un outil thérapeutique essentiel de la prise en charge médicale et tout particulièrement psychiatrique (Bougerol, 2011).

1.2.2. Concernant les cauchemars

85% des patients dans notre échantillon souffrent de cauchemars au début du protocole. Ce chiffre est concordant avec la littérature qui retrouve 70% à 90% de prévalence des cauchemars chez les patients psychotraumatisés (Kilpatrick et al., 1998; Schreuder et al., 2000; F. B. Taylor et al., 2008).

Nous pouvons attendre une diminution des cauchemars de manière corrélée à l'amélioration globale de l'ESPT. Cependant, deux éléments laissent supposer que les cauchemars auraient pu ne pas s'améliorer voire s'aggraver : le fait que la littérature montre que les troubles du sommeil et les cauchemars sont souvent persistants après la guérison de l'ESPT (Billiard, 2007 ; Kling, 2016) et parce que le propranolol est connu pour être le β -bloquant le plus pourvoyeur de cauchemars (Dennis et al., 1991; Jacquet et al., 1993; Maggioni, Franzosi, & Latini, 2004).

Nos résultats montrent que la moyenne des cauchemars diminue de 3,3 à V1 à 2,0 à V7, de manière statistiquement significative. Les courbes d'évolution comparées des moyennes des cauchemars et des moyennes de la PCL-S suggèrent que les cauchemars diminuent en même temps que la PCL-S, et ce dès la première séance. En fin de prise en charge, les cauchemars restent sévères pour 5 patients, mais il s'agit de patients dont les cauchemars étaient déjà sévères au début et sont restés stables. Le traitement n'a pas permis de diminuer les cauchemars pour ces 5 patients, mais il n'a pas non plus aggravé les cauchemars des patients qui en avaient peu au début.

Notre travail permet donc de déterminer que les cauchemars évoluent favorablement en moyenne dans l'échantillon de patients recrutés traités par blocage de la reconsolidation dans l'étude ParisMem.

Il pourrait être intéressant d'étudier les scores des cauchemars à la visite de clôture du protocole à un an, afin de vérifier si cette diminution s'est maintenue.

Devant les résultats de la littérature sur l'induction parfois invalidante de cauchemars par le propranolol, qu'est-ce qui permet d'expliquer que ce ne soit pas le cas dans notre étude, et même que les cauchemars semblent améliorés ? D'une part les posologies de 1mg/kg administrées dans l'étude sont moindres que certaines doses administrées dans les indications

cardiologiques (160mg/jour), or les effets indésirables centraux du propranolol sont dose-dépendants d'après Ko et collaborateurs (Ko et al., 2002). D'autre part, selon le protocole les prises sont ponctuelles à un rythme d'une séance par semaine pendant six semaines, et les cauchemars rapportés comme effet indésirable apparaissent lors d'une prise au long cours.

1.3. Analyses en sous-groupes

1.3.1. Sous-groupe avec cauchemars initiaux sévères

En caractérisant nos patients dont les scores de cauchemars initiaux étaient sévères (4 ou 5), nous cherchions à déterminer si le traitement est éventuellement plus efficace chez les personnes plus symptomatiques. L'observation de ce sous-groupe ne permet pas de tirer de conclusion en ce sens, mais apporte quelques précisions intéressantes.

Nous constatons que ce sous-groupe est hétérogène, divers types d'évènements traumatiques sont représentés, et il s'agit de personnes de tous les âges. Le sex-ratio femmes/hommes dans ce sous-groupe est de 2,8 alors qu'il est de 2,15 dans l'ensemble de notre échantillon. Cette observation est concordante avec la littérature, qui retrouve que les femmes feraient plus de cauchemars que les hommes (Parker J, s. d.). Pour le Professeur Zadra, directeur du laboratoire de recherche sur les rêves et les cauchemars à l'Université de Montréal, les femmes se souviennent mieux de leurs rêves, et seraient socialement plus inclinées à les raconter (Zadra et al., 2006).

Dans ce sous-groupe, le temps écoulé depuis la survenue du traumatisme est très variable d'un patient à l'autre. Cela indique que les cauchemars peuvent être sévères, que l'évènement soit récent ou plus ancien. Nous aurions pu attendre que les cauchemars soient plus sévères chez les patients pour qui le traumatisme est plus récent, ou inversement se réaggravent dans le cas d'un traumatisme ancien car la littérature nous rappelle que les cauchemars peuvent être différés dans le temps, et ressurgir après une période de rémission (Billiard, 2007).

En étudiant en particulier les caractéristiques des 12 patients dont les cauchemars initiaux sévères s'amendent considérablement, nous observons que ce groupe est composé à 91% par des femmes. Le traitement semble plus efficace chez les femmes que chez les hommes, mais cette observation doit être pondérée par le fait que les femmes sont plus représentées dans ce sous-groupe.

On ne montre pas de tendance en fonction du type d'évènement ou de l'antécédent d'évènement traumatique.

En étudiant en particulier les caractéristiques des 5 patients dont les cauchemars restent sévères à V7, nous constatons que 3 d'entre eux subissent des événements de vie négatifs intercurrents pendant le protocole. Leur recrudescence anxieuse pourrait ainsi être sans lien avec le traitement. Le cas d'une patiente dont les cauchemars avaient disparu à V6 et sont redevenus sévères 6 semaines après la fin du protocole suggère une réaggravation possible à l'arrêt du traitement, en faveur de la poursuite de la prise en charge au-delà de 6 séances.

1.3.2. Sous-groupe selon le délai depuis le traumatisme

Il n'y a pas de différence dans les scores initiaux de cauchemars ni dans la diminution des cauchemars selon que l'évènement traumatique est survenu il y a plus ou moins de 8 ans. Pourtant des articles indiquent que la mémoire reste malléable pendant environ 2 à 7 ans, puis serait "fixée" et moins modulable après une dizaine d'années. Sur la base de ces observations, nous aurions pu attendre que les cauchemars liés aux traumatismes plus récents soient éventuellement plus sévères mais aussi plus sensibles aux séances de blocage de la reconsolidation mnésique (Alberini, 2011; Stickgold & Walker, 2007). Nos observations ne permettent pas de conclure dans ce sens. D'après notre échantillon, le délai depuis la survenue du traumatisme ne modifie pas l'évolution des cauchemars.

2. Limites

Cette étude présente plusieurs limites : l'absence de groupe contrôle, l'effectif réduit dans notre échantillon, ainsi que plusieurs limites dues au choix du critère de jugement.

Avant tout, l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'affirmer que les résultats observés sont dus au traitement. Une des missions de l'étude ParisMem est de proposer un traitement rapide, efficace et validé empiriquement aux nombreuses victimes pour répondre à l'urgence sanitaire post-attentats. C'est pour cette raison que l'effectif de patients inclus dans le bras sans propranolol de l'étude ParisMem était trop réduit au moment de notre recueil de données pour que nous disposions d'un groupe contrôle. Par ailleurs, choisir un groupe contrôle de patients sous psychothérapie et traitement habituel de l'ESPT ne nous a pas paru pertinent, car la population aurait été trop hétérogène et nous avons ainsi estimé que le groupe contrôle ne serait pas comparable à la cohorte recueillie à La Pitié Salpêtrière. Afin de confirmer et préciser les

éléments que notre étude tend à montrer et statuer sur l'impact du traitement par blocage de la reconsolidation sur les cauchemars, il conviendrait de réaliser secondairement une étude randomisée et contrôlée en double aveugle contre placebo.

Par ailleurs, les patients sont reçus avec leur traitement habituel (médicamenteux ou psychothérapie) qui n'est pas interrompu pendant la prise en charge. L'utilisation concomitante de ces thérapies habituelles est un facteur de confusion qui ne permet pas d'attribuer avec certitude nos résultats aux séances de blocage de la reconsolidation.

L'effectif réduit de 41 patients dans notre échantillon incite à relativiser les résultats. Cependant, l'hétérogénéité de l'échantillon suggère que cette prise en charge serait efficace pour des patients très divers.

Le choix du critère de jugement lui-même entraîne également plusieurs limites, du fait qu'il s'agisse d'un critère directement corrélé au score global de la PCL-S, rétrospectif et auto-évalué.

Le choix d'étudier spécifiquement un item de la PCL-S biaise la comparaison entre l'évolution de l'ESPT et celle des cauchemars. En effet le score des cauchemars et la PCL-S sont corrélés puisque le score total de la PCL-S dépend en partie du score rempli pour les cauchemars. Ce d'autant plus que les réponses à d'autres items (items n°5, 12, 13, 16, 17) concernant la difficulté à rester endormi ou les réactions physiques d'angoisse sont cliniquement liés à la survenue de cauchemars donc les évolutions de ces variables sont intriquées. La question concernant les cauchemars est le 2^{ème} item du questionnaire, ce qui fait que la sévérité des cauchemars au cours de la semaine écoulée peut potentiellement "teinter" la réponse aux questions suivantes.

Le critère de jugement est qualitatif et représenté par des variables qualitatives ordinales. Classiquement dans la littérature, la variable privilégiée pour évaluer les cauchemars est la fréquence des cauchemars mesurée de manière quantitative par le nombre de nuits par semaine avec cauchemars, ou le nombre de cauchemars par nuit. Blagrove et collaborateurs jugent pertinent d'inclure une autre variable reflétant la sévérité des cauchemars : la détresse liée aux cauchemars car elle serait plus fortement corrélée à différents indicateurs de psychopathologie comme l'état clinique et le retentissement diurne que la fréquence des cauchemars (Blagrove, Farmer, & Williams, 2004). Dans notre étude, le critère étudié n'est pas la fréquence des cauchemars, mais la fréquence de la gêne due aux cauchemars, qui reflète d'après nous l'intensité du symptôme. La formulation de la question « *Durant la dernière semaine, dans*

quelle mesure avez-vous été perturbé par des rêves répétés en relation avec l'évènement ? » laisse relativement libre l'interprétation du patient et sa subjectivité. Notons qu'il existe un questionnaire dérivé dans lequel la question est formulée légèrement différemment. Il s'agit de la PCL-5, dont les critères sont compatibles avec le DSM-5 et dont la validation est en cours. La question concernant les cauchemars y est rédigée ainsi : « *Durant la dernière semaine, dans quelle mesure avez-vous été affecté par des rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante ?* » (voir PCL-5 en annexe).

Le fait que l'auto-évaluation soit rétrospective peut constituer un biais de mémorisation. L'auto-questionnaire rétrospectif aurait tendance à sous-estimer la fréquence des cauchemars, en comparaison de la tenue d'un carnet quotidien de rêves (Robert & Zadra, 2014). Cependant, l'évaluation se fait sur la dernière semaine écoulée et ce délai relativement court permet de limiter le biais de mémorisation.

Enfin, nous pouvons discuter le choix d'une auto-évaluation versus une hétéro-évaluation. L'avantage d'une auto-évaluation est d'évaluer la gêne ressentie par le patient, qui est un aspect subjectif de sa souffrance. Or en tant que médecins et spécifiquement en tant que psychiatres, nous travaillons à adapter nos prises en charge à la souffrance et à la gêne exprimées par les malades. Cependant, un questionnaire rempli par un observateur extérieur permet plus d'objectivité. Les études ayant pour objectif une hétéro-évaluation des troubles utilisent souvent la "Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5" (CAPS). Elle se compose de 30 questions remplies par le clinicien et est considérée comme le gold-standard pour l'hétéro-évaluation de la sévérité de l'ESPT (Pupo et al., 2011; Weathers, Keane, & Davidson, 2001).

Enfin, notons que nous ne connaissons pas de façon détaillée le contenu de l'activité onirique. Certains patients détaillent s'ils le souhaitent le contenu de leurs cauchemars lors du court entretien clinique en fin de séance, mais cet aspect n'est pas formalisé dans l'étude et n'est pas analysable.

CONCLUSION

Suite aux attentats en France, véritable traumatisme collectif, le nombre de personnes consultant en psychiatrie pour un état de stress post-traumatique augmente, et est amené à continuer à augmenter dans les années à venir. Cette pathologie est devenue un véritable enjeu de santé publique, comme en attestent les travaux déjà publiés ou en cours de réalisation sur le sujet. Certaines études s'intéressent aux soins dispensés lors d'évènements traumatiques de grande ampleur, pour tenter d'améliorer les compétences médicales, chirurgicales et psychiatriques en la matière (Carli et al., 2017; Massalou, 2017). Parallèlement, d'autres études ("Programme 13 novembre", "Remember") sont actuellement en cours de réalisation, et se concentrent quant à elles sur l'impact à moyen terme de tels évènements sur les victimes directes ou indirectes et l'ensemble de la population. Les personnes participantes seront suivies pour une durée de 12 ans, permettant d'observer tant l'évolution individuelle symptomatique que la construction et le devenir de la mémoire individuelle et collective face aux évènements traumatiques.

Dans le contexte actuel de recherche dans ce domaine, l'étude des cauchemars accompagnant l'état de stress post-traumatique nous semble un enjeu important de la prise en charge de ces patients, en raison du caractère invalidant et persistant de ce symptôme, et de la difficulté à le soigner. L'efficacité de la prazosine sur les cauchemars post-traumatiques est validée empiriquement mais elle ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication à l'heure actuelle. Etudier les cauchemars et l'effet des thérapies émergentes de l'état de stress post-traumatique nous a semblé nécessaire, pour soulager les patients psychotraumatisés, améliorer leur qualité de vie et de sommeil. Ce travail de thèse est à notre connaissance le premier qui étudie l'impact de la thérapie novatrice par blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol sur les cauchemars de patients souffrant d'un état de stress post-traumatique. Dans la littérature, le mécanisme d'action du propranolol sur la formation des cauchemars est mal connu, même si des hypothèses évoquent qu'il modifierait indirectement l'architecture du sommeil ou que son action centrale jouerait un rôle dans l'activité onirique. Notre étude suggère que les séances de blocage de la reconsolidation mnésique tendent à diminuer les cauchemars des patients pris en charge dans l'étude ParisMem, et ce, dès la première séance. Bien que l'absence de groupe contrôle nous incite à relativiser ces résultats, ce travail pourrait constituer les données préliminaires d'une étude secondairement

menée, randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo, pour tester l'efficacité de la prise en charge par blocage de la reconsolidation sur les cauchemars post-traumatiques. Pour ce faire, une perspective serait d'intégrer à l'évaluation clinique, des questionnaires spécifiques des troubles du sommeil post-traumatiques, tels que la version française du Pittsburgh Sleep Quality index addendum (PSQI1A), et le questionnaire NDQ qui évalue l'impact des cauchemars sur la vie quotidienne.

Enfin, l'hypothèse du cauchemar comme une réexposition involontaire nocturne au traumatisme nous interroge. Le cauchemar risque-t-il d'ancrer le souvenir traumatique à chaque rappel ? En partant de ce postulat, nous pourrions envisager une étude contrôlée contre placebo avec prescription de propranolol avant de s'endormir, aux patients présentant de nombreux cauchemars post-traumatiques. Les cauchemars survenant durant leur sommeil pourraient-ils être un équivalent des séances de réexposition au récit traumatique effectuées dans le protocole de ParisMem ? Le blocage de la reconsolidation mnésique nocturne pourrait-il alors diminuer leurs cauchemars, ainsi que l'ensemble des symptômes post-traumatiques ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Adam Schneider, G. W. D. (s. d.). DreamBank. Consultable à l'adresse <http://dreambank.net/>
2. Ahearn, E. P., Krohn, A., Connor, K. M., & Davidson, J. R. T. (2003). Pharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder: a focus on antipsychotic use. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 15(3-4), 193-201.
3. Alberini, C. M. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, (MARCH).
4. Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry & Neuroscience* : JPN, 40(4), 219-221.
5. Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), 21-27.
6. American Association APA, 2013, A., 2013. (s. d.). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) Fifth Edition, 2013. Consultable à l'adresse <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
7. Aronson, J. K. (2015). Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Elsevier.
8. Aurora, R. N., Zak, R. S., Auerbach, S. H., Casey, K. R., Chowdhuri, S., Karippot, A., ... American Academy of Sleep Medicine. (2010). Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(4), 389-401.
9. Berlucchi, G. (1965). Callosal activity in unrestrained, unanesthetized cats. *Archives Italiennes De Biologie*, 103(4), 623-634.

10. Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Progress in Neurobiology*, 99(1), 61-80.
11. Betts, T. A., & Alford, C. (1985). Beta-blockers and sleep: a controlled trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 28 Suppl, 65-68.
12. Billiard. (2007). *Le sommeil* - Michel Billiard - Cavalier bleu éditions. Consultable à l'adresse <https://www.leslibraires.fr/livre/735829-le-sommeil-michel-billiard-cavalier-bleu-editions>
13. Blagrove, M., Farmer, L., & Williams, E. (2004). The relationship of nightmare frequency and nightmare distress to well-being. *Journal of Sleep Research*, 13(2), 129-136.
14. Bone RN, Corlett F. Brief Report: Frequency of Dream Recall, Creativity, and a Control for Anxiety. *Psychol Rep.* 1 juin 1968;22(3_suppl):1355-6
15. Bougerol Th, *Psychologie médicale Le malade et sa maladie Le médecin et son malade, enseignement Université Joseph Fourier de Grenoble 2011/2012*
16. Bourne, C., Mackay, C. E., & Holmes, E. A. (2013). The neural basis of flashback formation: the impact of viewing trauma. *Psychological Medicine*, 43(7), 1521-1532.
17. Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadry, F., Carson, R. E., Varga, M., ... Herscovitch, P. (1998). Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science (New York, N.Y.)*, 279(5347), 91-95.
18. Breslau, N. (2016). Epidemiologic Studies of Trauma, Posttraumatic Stress Disorder, and other Psychiatric Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*.
19. Brewin, C. R. (2011). The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 203-227.
20. Brismar, K., Mogensen, L., & Wetterberg, L. (1987). Depressed melatonin secretion in patients with nightmares due to beta-adrenoceptor blocking drugs. *Acta Medica Scandinavica*, 221(2), 155-158.
21. Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503-506.

22. Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*.
23. Brunet, A., Thomas, É., Saumier, D., Ashbaugh, A. R., Azzoug, A., Pitman, R. K., ... Tremblay, J. (2014). Trauma Reactivation Plus Propranolol Is Associated With Durably Low Physiological Responding During Subsequent Script-Driven Traumatic Imagery. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(4), 228-232.
24. Brunton, L., Chabner, B. A., & Knollman, B. (2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional.
25. Calohan, J., Peterson, K., Peskind, E. R., & Raskind, M. A. (2010). Prazosin treatment of trauma nightmares and sleep disturbance in soldiers deployed in Iraq. *Journal of Traumatic Stress*, 23(5),
26. Campbell, D. G., Felker, B. L., Liu, C.-F., Yano, E. M., Kirchner, J. E., Chan, D., ... Chaney, E. F. (2007). Prevalence of depression-PTSD comorbidity: implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. *Journal of General Internal Medicine*, 22(6), 711-718.
27. Carli, P., Pons, F., Levraut, J., Millet, B., Tourtier, J.-P., Ludes, B., ... Riou, B. (2017). The French emergency medical services after the Paris and Nice terrorist attacks: what have we learnt? *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2735-2738.
28. Casement, M. D., & Swanson, L. M. (2012). A meta-analysis of imagery rehearsal for post-trauma nightmares: effects on nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress. *Clinical Psychology Review*, 32(6), 566-574.
29. Cavallero, C., Cicogna, P., Natale, V., Occhionero, M., & Zito, A. (1992). Slow wave sleep dreaming. *Sleep*, 15(6), 562-566.
30. Chellappa, S. L., & Cajochen, C. (2013). Ultradian and circadian modulation of dream recall: EEG correlates and age effects. *International Journal of Psychophysiology*, 89(2), 165-170.
31. Chellappa, S. L., Munch, M., Blatter, K., Knoblauch, V., & Cajochen, C. (2009). Does the circadian modulation of dream recall modify with age? *Sleep*, 32(9).

32. Chermahini, S. A., & Hommel, B. (2010). The (b)link between creativity and dopamine: spontaneous eye blink rates predict and dissociate divergent and convergent thinking. *Cognition*, 115(3), 458-465.
33. Chidiac, N., & Crocq, L. (2010). Le psychotrauma. Considérations historiques. *Stress et trauma*.
34. Classification Internationale des Maladies 10^e éd. CIM-10 Version:2008, consultable à l'adresse <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#/F43.2>
35. Clastot, P.-A., & Navarre, C. (2013). Hypnose médicale et Stress Post-Traumatiques: Revue de la littérature. France.
36. Clemente, C. D. (2012). Sleep and The Maturing Nervous System. Academic Press.
37. Crocq, L. (1999). Traumatismes psychiques de guerre (Les). Éditions Odile Jacob.
38. Dahlöf, C., & Dimenäs, E. (1990). Side effects of beta-blocker treatments as related to the central nervous system. *The American Journal of the Medical Sciences*, 299(4), 236-244.
39. Dangoumau J., Moore N., (2006) Traité de Pharmacologie générale édition 2006
40. Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Peigneux, P., & Maquet, P. (2006). A role for sleep in brain plasticity. *Pediatric Rehabilitation*, 9(2), 98-118.
41. Davis J.L., Pruiksmä K.E., Rhudy J.L. & Byrd P. (2011) A comparison of lifelong and post-traumatic nightmares in a civilian trauma sample : nightmares characteristics, psychopathology and treatment outcome *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*
42. Davis, J. L., Rhudy, J. L., Pruiksmä, K. E., Byrd, P., Williams, A. E., McCabe, K. M., & Bartley, E. J. (2011). Physiological predictors of response to exposure, relaxation, and rescripting therapy for chronic nightmares in a randomized clinical trial. *JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 7(6), 622-631.
43. De Gennaro, L., Cipolli, C., Cherubini, A., Assogna, F., Cacciari, C., Marzano, C., ... Spalletta, G. (2011). Amygdala and hippocampus volumetry and diffusivity in relation to dreaming. *Human Brain Mapping*, 32(9), 1458-1470.

44. Debiec, J., & Ledoux, J. E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129(2), 267-272.
45. Dégeilh, F., Viard, A., Dayan, J., Guérolé, F., Egler, P.-J., Baleyte, J.-M., ... Guillery-Girard, B. (2013). Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie, Memory impairment in posttraumatic stress disorder: behavioural and neuroimaging findings. *Revue de neuropsychologie*, 5(1), 45-55.
46. Dennis, K. E., Froman, D., Morrison, A. S., Holmes, K. D., & Howes, D. G. (1991). Beta-blocker therapy: identification and management of side effects. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 20(5 Pt 1), 459-463.
47. Desseilles, M., Dang-Vu, T. T., Sterpenich, V., & Schwartz, S. (2011). Cognitive and emotional processes during dreaming: a neuroimaging view. *Consciousness and Cognition*, 20(4), 998-1008.
48. Detweiler, M. B., Khachiyants, N., Detweiler, J. G., Ali, R., & Kim, K. Y. (2011). Risperidone for post-traumatic combat nightmares: a report of four cases. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 26(12), 920-928.
49. DeViva, J. C., Zayfert, C., & Mellman, T. A. (2004). Factors associated with insomnia among civilians seeking treatment for PTSD: an exploratory study. *Behavioral Sleep Medicine*, 2(3), 162-176.
50. Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(2), 114-126.
51. Dongier, La santé mentale des immigrants in *Le Médecin du Québec*, volume 42, numéro 3, mars 2007
52. Ducrocq, F., & Vaiva, G. (2005). From the biology of trauma to secondary preventive pharmacological measures for post-traumatic stress disorders. *L'Encephale*, 31(2), 212-226.
53. Dunmore, E., Clark, D. M., & Ehlers, A. (2001). A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. *Behaviour Research and Therapy*, 39(9), 1063-1084.

54. Escamilla, E. M., et. (2012). Management of post-traumatic nightmares: a review of pharmacologic and nonpharmacologic treatments since 2010.
55. Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488.
56. Fell, J., Fernández, G., Lutz, M. T., Kockelmann, E., Burr, W., Schaller, C., ... Helmstaedter, C. (2006). Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 1), 108-114.
57. Felmingham, K. L., Williams, L. M., Kemp, A. H., Rennie, C., Gordon, E., & Bryant, R. A. (2009). Anterior cingulate activity to salient stimuli is modulated by autonomic arousal in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 173(1), 59-62.
58. Fleminger, R. (1978). Visual hallucinations and illusions with propranolol. *British Medical Journal*, 1(6121), 1182.
59. Foa, Keane, Friedman & Cohen. (2010). *Effective Treatments for PTSD: Second Edition: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*.
60. Foulkes, W. D. (1962). Dream reports from different stages of sleep. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 65, 14-25.
61. Frank, M. G., & Benington, J. H. (2006). The role of sleep in memory consolidation and brain plasticity: dream or reality? *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 12(6), 477-488.
62. Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(2), 119-130.
63. Freud S. (1920). Au-delà du principe de plaisir, S. Freud (1920g) (p. 11)
64. Freud S. (1900) Die Traumdeutung (L'Interprétation des rêves)
65. Galovski, T. E., Monson, C., Bruce, S. E., & Resick, P. A. (2009). Does Cognitive–Behavioral Therapy for PTSD Improve Perceived Health and Sleep Impairment? *Journal of traumatic stress*, 22(3), 197-204.

66. Germain, A., Krakow, B., Faucher, B., Zadra, A., Nielsen, T., Hollifield, M., ... Koss, M. (2004). Increased mastery elements associated with imagery rehearsal treatment for nightmares in sexual assault survivors with PTSD. *Dreaming*, 14(4), 195-206.
67. Germain, A., & Nielsen, T. A. (2003). Sleep pathophysiology in posttraumatic stress disorder and idiopathic nightmare sufferers. *Biological Psychiatry*, 54(10), 1092-1098.
68. Germain, A., Richardson, R., Moul, D. E., Mammen, O., Haas, G., Forman, S. D., ... Nofzinger, E. A. (2012). Placebo-controlled comparison of prazosin and cognitive-behavioral treatments for sleep disturbances in US Military Veterans. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(2), 89-96.
69. Gerstman, B. B., Jolson, H. M., Bauer, M., Cho, P., Livingston, J. M., & Platt, R. (1996). The incidence of depression in new users of beta-blockers and selected antihypertensives. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(7), 809-815.
70. Godard, M. (2012). *Rêves et traumatismes*. Éditions Eres.
71. Gutner, C. A., Casement, M. D., Stavitsky Gilbert, K., & Resick, P. A. (2013). Change in sleep symptoms across Cognitive Processing Therapy and Prolonged Exposure: a longitudinal perspective. *Behaviour Research and Therapy*, 51(12), 817-822.
72. Hall, Van der Castle. (s. d.). *Dreams: Coding Rules*. Consultable à l'adresse <http://www2.ucsc.edu/dreams/Coding/>
73. Hansen, K., Höfling, V., Kröner-Borowik, T., Stangier, U., & Steil, R. (2013). Efficacy of psychological interventions aiming to reduce chronic nightmares: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33(1), 146-155.
74. Hartmann, E. (1998). Nightmare after trauma as paradigm for all dreams: a new approach to the nature and functions of dreaming. *Psychiatry*, 61(3), 223-238.
75. HAS, Avis de la CT 2015, Minipress
76. Hawkins, E. J., Malte, C. A., Imel, Z. E., Saxon, A. J., & Kivlahan, D. R. (2012). Prevalence and trends of benzodiazepine use among Veterans Affairs patients with posttraumatic stress disorder, 2003-2010. *Drug and Alcohol Dependence*, 124(1-2), 154-161.

77. Hobson, J. A., & McCarley, R. W. (1977). The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *The American Journal of Psychiatry*, 134(12), 1335-1348.
78. Hobson, J. Allan. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(11), 803-813.
79. Holmes, E. A., James, E. L., Coode-Bate, T., & Deerprouse, C. (2009). Can playing the computer game « Tetris » reduce the build-up of flashbacks for trauma? A proposal from cognitive science. *PLoS One*, 4(1), e4153.
80. Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y., & Kamitani, Y. (2013). Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, 340(6132), 639-642.
81. Inocente, C., Arnulf, I., Bastuji, H., Thibault-Stoll, A., Raoux, A., Reimão, R., ... Franco, P. (2012). Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness. *Clinical Neuropharmacology*, 35(2), 55-60.
82. Ito, E., & Inoue, Y. (2015). *The International Classification of Sleep Disorders, third edition*. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 73(6), 916-923.
83. Jacquet, A., Sorbette, F., & Montastruc, J. L. (1993). Evaluation of ten years of pharmacovigilance of antihypertensive drugs in the Toulouse University Regional Hospital Center (1981-1990). *Therapie*, 48(2), 141-144.
84. Joseph, S. A., Brewin, C. R., Yule, W., & Williams, R. (1991). Causal attributions and psychiatric symptoms in survivors of the Herald of Free Enterprise disaster. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 159, 542-546.
85. Jouvett M., 1977. *Sommeil et le Rêve - Éditions Odile Jacob*. Consultable à l'adresse https://www.odilejacob.fr/catalogue/medecine/sommeil/sommeil-et-le-reve_9782738108821.php

86. Kahan, T. L., & LaBerge, S. P. (2011). Dreaming and waking: similarities and differences revisited. *Consciousness and Cognition*, 20(3), 494-514.
87. Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 63(6), 550-556.
88. Keen, S. M., Kutter, C. J., Niles, B. L., & Krinsley, K. E. (2008). Psychometric properties of PTSD Checklist in sample of male veterans. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(3), 465-474.
89. Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 5-13.
90. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
91. Khachiyants, N., Ali, R., Kovesdy, C. P., Detweiler, J. G., Kim, K. Y., & Detweiler, M. B. (2010). Effectiveness of risperidone for the treatment of nightmares in veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(6), 735-737.
92. Kilpatrick, D., Resnick, H., Freedy, J. R., Pelcovitz, D., Resick, P. A., & Roth, S. (1998). The posttraumatic stress disorder field trial: Evaluation of the PTSD construct—Criteria A through E.
93. Kim, M.-H., Choi, J., Yang, J., Chung, W., Kim, J.-H., Paik, S. K., ... Kim, E. (2009). Enhanced NMDA receptor-mediated synaptic transmission, enhanced long-term potentiation, and impaired learning and memory in mice lacking IRSp53. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(5), 1586-1595.
94. Kling J. (2016) Insomnia common after PTSD treatment 2 June 2016 *Clinical Essentials from Psychological Trauma*
95. Knutson, J. F. (1995). Psychological characteristics of maltreated children: putative risk factors and consequences. *Annual Review of Psychology*, 46, 401-431.

96. Ko, D. T., Hebert, P. R., Coffey, C. S., Sedrakyan, A., Curtis, J. P., & Krumholz, H. M. (2002). Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*, 288(3), 351-357.
97. Kostis, J. B., & Rosen, R. C. (1987). Central nervous system effects of beta-adrenergic-blocking drugs: the role of ancillary properties. *Circulation*, 75(1), 204-212.
98. Kostopoulos, G. K. (2012). Recent advances in sleep physiology of interest to psychoanalysis. *International Forum of Psychoanalysis*, 21(3-4), 229-238.
99. Kroes, M. C. W., Tona, K.-D., Ouden, H. E. M. den, Vogel, S., Wingen, G. A. van, & Fernández, G. (2016). How Administration of the Beta-Blocker Propranolol Before Extinction can Prevent the Return of Fear. *Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1569.
100. Larousse, P. (1817-1875) A., & Galtier-Boissière, É. (1857-1919) A. (1917). Larousse médical illustré de guerre par le Dr Galtier-Boissière, Paris
101. Lempérière Th. (1977). Psychiatrie de l'adulte par LEMPERIERE Th., FELINE A. - Librairie Impériale, Maison Madelain.
102. Leung, A. K., & Robson, W. L. (1993). Nightmares. *Journal of the National Medical Association*, 85(3), 233-235.
103. Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 38(4), 222-231.
104. Maebara, C., Ohtani, H., Sugahara, H., Mine, K., Kubo, C., & Sawada, Y. (2002). Nightmares and panic disorder associated with carvedilol overdose. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36(11), 1736-1740.
105. Maggioni, A. P., Franzosi, M. G., & Latini, R. (2004). Beta-adrenoceptor antagonists and antianginal drugs. In J. K. Aronson (Éd.), *Side Effects of Drugs Annual* (Vol. 27, p. 203-208). Éditions Elsevier.
106. Maquet, P., & Phillips, C. (1998). Functional brain imaging of human sleep. *Journal of Sleep Research*, 7 Suppl 1, 42-47.

107. Marchand, J., Lemoine, M., & Arnulf, I. (2015). Cauchemars et suicidalité: incidence des rêves sur la régulation des émotions. Tours, France: SCD de l'université de Tours.
108. Marshall, L., & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(10), 442-450.
109. Massalou, D. (2017). The French surgical services after the Paris and Nice terrorist attacks: what have we learnt? *Lancet* (London, England), 390(10102), 1581.
110. Maughan, B., & McCarthy, G. (1997). Childhood adversities and psychosocial disorders. *British Medical Bulletin*, 53(1), 156-169.
111. McAinsh, J., & Cruickshank, J. M. (1990). Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 46(2), 163-197.
112. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904.
113. McNamara, P., Johnson, P., McLaren, D., Harris, E., Beauharnais, C., & Auerbach, S. (2010). REM and NREM sleep mentation. *International Review of Neurobiology*, 92, 69-86.
114. Mellman, T. A., David, D., Bustamante, V., Torres, J., & Fins, A. I. (2001). Dreams In The Acute Aftermath Of Trauma And Their Relationship To PTSD. *Journal of Traumatic Stress*, 14(1), 241.
115. Millet B, Brunet A., (2016) Traitement des troubles post-traumatiques avec le blocage de la reconsolidation. Une étude d'efficience : efficacité, coût-utilité. ParisMEM 13/11/2015
116. Moffitt A, Kramer M, Hoffmann R. Functions of Dreaming, The SUNY Press; 624 p
117. Morin, C. M., & Benca, R. (2012). Chronic insomnia. *Lancet* (London, England), 379(9821), 1129-1141.
118. Nielsen, T., & Levin, R. (2007). Nightmares: a new neurocognitive model. *Sleep Medicine Reviews*,
119. Nishino, S., Sakurai, E., Nevsimalova, S., Yoshida, Y., Watanabe, T., Yanai, K., & Mignot, E. (2009). Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep*, 32(2), 175-180.

120. Oudiette, D., Dealberto, M.-J., Uguccioni, G., Golmard, J.-L., Merino-Andreu, M., Tafti, M., ... Arnulf, I. (2012). Dreaming without REM sleep. *Consciousness and Cognition*, 21(3), 1129-1140.
121. Parker, A., Buckley, S., & Dagnall, N. (2009). Reduced misinformation effects following saccadic bilateral eye movements. *Brain and Cognition*, 69(1), 89-97.
122. Parker J. (s. d.). Women Have More Nightmares Than Men, Study Shows. *ScienceDaily*.
123. Patel, L., & Turner, P. (1981). Central actions of beta-adrenoceptor blocking drugs in man. *Medicinal Research Reviews*, 1(4), 387-410.
124. Payen A. (2005) Les troubles psycho-traumatiques : aspects cliniques et évolutifs. Formation médicale continue au profit de psychiatres hospitaliers et libéraux : 10 février 2005, Périgueux
125. Payne, J. D., & Kensinger, E. A. (2011). Sleep leads to changes in the emotional memory trace: evidence from fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(6), 1285-1297.
126. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(11), 769-787.
127. Post-traumatic stress disorder overview - NICE Pathways. (s. d.). Consultable à l'adresse <https://pathways.nice.org.uk/pathways/post-traumatic-stress-disorder#content=view-node%3Anodes-interventions-for-symptoms-present-for-more-than-3-months-after-a-trauma>
128. Preston, S. D., & de Waal, F. B. M. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *The Behavioral and Brain Sciences*, 25(1), 1-20; discussion 20-71.
129. Pruessner, J. C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., ... Lupien, S. J. (2010). Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 179-191.
130. Pruiksma, K. E., Taylor, D. J., Wachen, J. S., Mintz, J., Young-McCaughan, S., Peterson, A. L., ... Resick, P. A. (2016). Residual sleep disturbances following PTSD treatment in active duty military personnel. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy*, 8(6), 697-701.

131. Pupo, M. C., Jorge, M. R., Schoedl, A. F., Bressan, R. A., Andreoli, S. B., Mello, M. F., & de Jesus Mari, J. (2011). The accuracy of the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) to identify PTSD cases in victims of urban violence. *Psychiatry Research*, 185(1-2), 157-160.
132. Raskind MA , (2002). Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder.
133. Raskind MA, Peskind ER, Chow B, Harris C, Davis-Karim A, Holmes HA, et al. (2018) Trial of Prazosin for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans. *N Engl J Med.*;378(6):507-17
134. Revonsuo, A. (2000). The reinterpretation of dreams: an evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *The Behavioral and Brain Sciences*, 23(6), 877-901; discussion 904-1121.
135. Richard JB, La consommation d'alcool en France en 2014, *Evolutions* n°32, avril 2015
136. Richter-Levin, G., & Akirav, I. (2000). Amygdala-hippocampus dynamic interaction in relation to memory. *Molecular Neurobiology*, 22(1-3), 11-20.
137. Ried, L. D., McFarland, B. H., Johnson, R. E., & Brody, K. K. (1998). Beta-blockers and depression: the more the murkier? *The Annals of Pharmacotherapy*, 32(6), 699-708.
138. Robert D. Dvorak, A. M. A., BS, T. J. W., & BS, T. M. K. (2013). Problematic Alcohol Use, Trauma History, and PTSD Symptom Level: A Path Analysis. *Journal of Dual Diagnosis*, 9(4), 281-291.
139. Robert, G., & Zadra, A. (2014). Thematic and Content Analysis of Idiopathic Nightmares and Bad Dreams. *Sleep*, 37(2), 409-417.
140. Ronzoni, G., Del Arco, A., Mora, F., & Segovia, G. (2016). Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 70, 1-9.
141. Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(41), 9398-9405.
142. Rousseau C., Kevin Pottie MD MCISc, Brett D. Thombs PhD, Marie Munoz MD, Tomas Jurcik MA (2010) for the Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health, GUIDELINES FOR

IMMIGRANT HEALTH appendix 11 : Post traumatic stress disorder: evidence review for newly arriving immigrants and refugees

143. Rotenberg, V. S. (2015). Lucid dreams: their advantage and disadvantage in the frame of search activity concept. *Frontiers in Psychology*, 6, 1472.
144. Rutter, M., Dunn, J., Plomin, R., Simonoff, E., Pickles, A., Maughan, B., ... Eaves, L. (1997). Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, 9(2), 335-364.
145. Sakai, K. (1986). Central mechanisms of paradoxical sleep. *Brain & Development*, 8(4), 402-407.
146. Sakuma, A., Takahashi, Y., Ueda, I., Sato, H., Katsura, M., Abe, M., ... Matsumoto, K. (2015). Post-traumatic stress disorder and depression prevalence and associated risk factors among local disaster relief and reconstruction workers fourteen months after the Great East Japan Earthquake: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 15.
147. Santi, P. (2016, mars 23). #VivreAvec : « Des symptômes de stress post-traumatique peuvent être réactivés ». Le Monde.fr. Consultable à l'adresse http://www.lemonde.fr/europe/article/2016/03/23/attentats-a-bruxelles-des-symptomes-de-stress-post-traumatique-peuvent-etre-reactives_4888369_3214.html
148. Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387-1394.
149. Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2), 293-308.
150. Schreuder, B. J., Kleijn, W. C., & Rooijmans, H. G. (2000). Nocturnal re-experiencing more than forty years after war trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 13(3), 453-463.
151. Snyder, F. (1966). Toward an evolutionary theory of dreaming. *The American Journal of Psychiatry*, 123(2), 121-142.
152. Soeter, M., & Kindt, M. (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation.

- Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1204-1215.
153. Solms, M. (2000). Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *The Behavioral and Brain Sciences*, 23(6), 843-850; discussion 904-1121.
154. Spoomaker, V. I., & van den Bout, J. (2006). Lucid dreaming treatment for nightmares: a pilot study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75(6), 389-394.
155. Staunton, H. (2001). The function of dreaming. *Reviews in the Neurosciences*, 12(4), 365-371.
156. Stein, D. J., Zungu-Dirwayi, N., van Der Linden GJ, null, & Seedat, S. (2000). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD002795.
157. Sterpenich, V., Albouy, G., Darsaud, A., Schmidt, C., Vandewalle, G., Dang Vu, T. T., Maquet, P. (2009). Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), 5143-5152.
158. Stickgold, R., & Walker, M. P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, 8(4), 331-343.
159. Stumbrys, T., Erlacher, D., Johnson, M., & Schredl, M. (2014). The phenomenology of lucid dreaming: an online survey. *The American Journal of Psychology*, 127(2), 191-204.
160. Taylor, F. B., Martin, P., Thompson, C., Williams, J., Mellman, T. A., Gross, C., ... Raskind, M. A. (2008). Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 63(6), 629-632.
161. Taylor, F., & Raskind, M. A. (2002). The alpha1-adrenergic antagonist prazosin improves sleep and nightmares in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 82-85.
162. Thorpy, M. J. (2012). Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*, 9(4), 687-701.
163. Tribl, G. G., Wetter, T. C., & Schredl, M. (2013). Dreaming under antidepressants: a systematic review on evidence in depressive patients and healthy volunteers. *Sleep Medicine Reviews*, 17(2), 133-142.

164. Vanderheyden, W. M., George, S. A., Urpa, L., Kehoe, M., Liberzon, I., & Poe, G. R. (2015). Sleep alterations following exposure to stress predict fear-associated memory impairments in a rodent model of PTSD. *Experimental Brain Research*, 233(8), 2335-2346.
165. Vaux, V. (2005). Les cauchemars d'origine médicamenteuse (Thèse d'exercice). Université de Paris-Sud. Faculté de pharmacie, Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine, France.
166. Ventureyra, V. A. G., Yao, S.-N., Cottraux, J., Note, I., & De Mey-Guillard, C. (2002). The validation of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale in Posttraumatic Stress Disorder and nonclinical subjects. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(1), 47-53.
167. Vidal, Le dictionnaire médical édition 2017
168. Wamsley, E. J., Tucker, M., Payne, J. D., Benavides, J. A., & Stickgold, R. (2010). Dreaming of a learning task is associated with enhanced sleep-dependent memory consolidation. *Current Biology: CB*, 20(9), 850-855.
169. Weathers, F. W., Keane, T. M., & Davidson, J. R. (2001). Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depression and Anxiety*, 13(3), 132-156.
170. Wellman, L. L., Ross, R. J., & Sanford, L. D. (2016). Sleep Disturbances in PTSD.
171. Westerlund, A. (1985). Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic beta-blockers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 28 Suppl, 73-76.
172. Whalley, M. G., Kroes, M. C. W., Huntley, Z., Rugg, M. D., Davis, S. W., & Brewin, C. R. (2013). An fMRI investigation of posttraumatic flashbacks. *Brain and Cognition*, 81(1), 151-159.
173. Yamada, Y., Shibuya, F., Hamada, J., Sawada, Y., & Iga, T. (1995). Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 23(2), 131-145.
174. Yao, S.-N., Cottraux, J., Note, I., De Mey-Guillard, C., Mollard, E., & Ventureyra, V. (2003). Evaluation of Post-traumatic Stress Disorder: validation of a measure, the PCLS. *L'Encephale*, 29(3 Pt 1), 232-238.
175. Zadra A., Sécary, Analyse quantitative du contenu des récits de rêves littéraires du Moyen Age au XXe siècle

176. Zadra, A., Pilon, M., & Donderi, D. C. (2006). Variety and intensity of emotions in nightmares and bad dreams. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(4), 249-254.

ANNEXES

Annexe 1 : PCL-S

Annexe 2 : PCL-5

Annexe 3 : PSQI1A

Annexe 4 : Questionnaire des cauchemars NDQ

POST-TRAUMATIC CHECK LIST SCALE (PCL-S)

Protocole PARIS-MEM P151201	Identifiant patient Numéro Centre / Numéro Inclusion / Initiales Nom + Prénom	Date	Visite
A remplir SVP	_0_ _ _ _ / _0_ _ _ _ _ / _ _ _	_ _ / _ _ / 20_ _	V2-V6

QUESTIONNAIRE PATIENT

PCL-S

INSTRUCTIONS : Veuillez trouver ci-dessous une liste de problèmes et de symptômes fréquents à la suite d'un épisode de vie stressant. Veuillez lire chaque problème avec soin puis veuillez entourer un chiffre à droite pour indiquer à quel point vous avez été perturbé(e) par ce problème durant **la dernière semaine**.

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

Sous total :					
Total :					

Nouvelle version de la Post-traumatic Check list scale (PCL-5)

Protocole PARIS-MEM P151201	Identifiant patient Numéro Centre / Numéro Inclusion / Initiales Nom + Prénom	Date	Visite
<i>A remplir SVP</i>	_0_ _ _ / _0_ _ _ _ _ / _ _ _	__/__/20__	V7

QUESTIONNAIRE PATIENT

PCL-5

Instructions : Voici une liste de problèmes que les gens éprouvent parfois suite à une expérience vraiment stressante. Veuillez lire chaque énoncé attentivement et encercler le chiffre à droite pour indiquer dans quelle mesure ce problème vous a affecté durant la dernière semaine.

Durant la dernière semaine, dans quelle mesure avez-vous été affecté par :	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Moyennement</i>	<i>Souvent</i>	<i>Extrêmement</i>
1. Des souvenirs répétés, pénibles et involontaires de l'expérience stressante ?	0	1	2	3	4
2. Des rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante ?	0	1	2	3	4
3. Se sentir soudainement comme si l'expérience stressante recommençait (comme si vous la viviez de nouveau) ?	0	1	2	3	4
4. Être bouleversé lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante ?	0	1	2	3	4
5. Réagir physiquement lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante (p. ex., avoir le cœur qui bat très fort, du mal à respirer, ou avoir des sueurs) ?	0	1	2	3	4
6. Éviter souvenirs, pensées ou sentiments en lien avec l'expérience stressante ?	0	1	2	3	4
7. Éviter les personnes et les choses qui vous rappellent l'expérience stressante (p. ex., des gens, des lieux, des conversations, des activités, des objets, ou des situations) ?	0	1	2	3	4
8. Avoir du mal à vous rappeler d'éléments importants de l'expérience stressante ?	0	1	2	3	4
9. Avoir des croyances négatives sur vous-même, les autres ou sur le monde (p. ex., avoir des pensées telles que : je suis mauvais, il y a quelque chose qui cloche sérieusement chez moi, nul n'est digne de confiance, le monde est un endroit complètement dangereux) ?	0	1	2	3	4
10. Vous blâmer ou blâmer les autres pour la survenue de l'expérience stressante ou ce qui est arrivé par la suite ?	0	1	2	3	4
11. Avoir des sentiments négatifs intenses tels que peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte ?	0	1	2	3	4
12. Perdre de l'intérêt pour des activités que vous aimiez auparavant ?	0	1	2	3	4
13. Vous sentir distant ou coupé des autres ?	0	1	2	3	4

**VERSION FRANCAISE DU PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX ADDENDUM
(PSQIIA)**

Adaptation version française L. Jehel, M. Ait Aoudia

Nom : _____ Prénom (s) : _____ Date : __/__/__

CONSIGNES: Veuillez s'il-vous-plaît répondre aux questions suivantes concernant votre sommeil au cours du dernier mois. Ajoutez toute observation provenant de votre partenaire de chambre ou de lit.

1. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu de la difficulté à dormir parce que vous ...

a) avez éprouvé des bouffées de chaleur:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

b) ressentiez une nervosité générale:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

c) avez eu des souvenirs ou des cauchemars se rattachant à un événement traumatique:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

d) avez éprouvé une anxiété sévère ou de la panique qui n'étaient pas reliées à un souvenir traumatique:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

e) avez fait de mauvais rêves qui n'étaient pas reliés à des souvenirs traumatiques:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

f) avez eu des épisodes de terreur ou de hurlements durant votre sommeil sans vous réveiller complètement:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

g) avez eu des épisodes «d'action» pendant vos rêves, tels que donner des coups de pied, des coups de poing, courir ou crier:

Jamais durant le dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois fois ou plus par semaine	Score -
<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	

2. Si vous avez eu des souvenirs ou des cauchemars liés à un événement traumatique au cours de votre sommeil (question 1-c ci-haut)...

a) À quel point avez-vous ressenti de l'anxiété durant ces souvenirs/cauchemars?

aucunement <input type="checkbox"/> ₀	Très peu <input type="checkbox"/> ₁	moyennement <input type="checkbox"/> ₂	beaucoup <input type="checkbox"/> ₃	Score -
--	--	---	--	---------

b) À quel point avez-vous ressenti de la colère durant ces souvenirs/cauchemars?

aucunement <input type="checkbox"/> ₀	Très peu <input type="checkbox"/> ₁	moyennement <input type="checkbox"/> ₂	beaucoup <input type="checkbox"/> ₃	Score -
--	--	---	--	---------

c) À quel moment de la nuit la plupart de ces souvenirs/cauchemars se sont-ils produits?

Tôt dans la nuit <input type="checkbox"/> ₀	Dans le milieu de la nuit <input type="checkbox"/> ₁	Tard la nuit, près du matin <input type="checkbox"/> ₂	Pas de moment en particulier <input type="checkbox"/> ₃	Score -
--	---	---	--	---------

QUESTIONNAIRE NDQ

NDQ

CODE: _____

DATE: _____

Veillez encercler une seule réponse par question.

1. Quand vous êtes réveillé(e) par un cauchemar, êtes-vous porté(e) à y penser et à avoir de la difficulté à l'oublier?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

2. Vous êtes-vous déjà aperçu(e) éviter, détester ou craindre quelqu'un parce qu'il était dans un de vos cauchemars?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

3. Avez-vous déjà crain de vous endormir, de peur d'avoir un cauchemar?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

4. Après vous être réveillé(e) suite à un cauchemar, avez-vous de la difficulté à vous rendormir?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

5. Est-ce que vos cauchemars nuisent à votre qualité de sommeil?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

6. Avez-vous de la difficulté à vivre avec vos cauchemars?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

7. Sentez-vous que vous avez un problème avec vos cauchemars?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

8. Est-ce que vos cauchemars affectent votre bien-être?

Toujours Souvent Quelquefois Rarement Jamais

LES CAUCHEMARS DANS L'ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

Etude de l'impact du blocage de la reconsolidation mnésique sous propranolol sur les cauchemars post-traumatiques

Résumé :

L'état de stress post-traumatique (ESPT) touche près d'une personne sur dix en France. Les cauchemars associés font partie des symptômes d'intrusion selon le DSM-5. Ils sont invalidants, récurrents, et difficilement soignés. Contrairement aux cauchemars ordinaires, ils peuvent survenir durant toutes les phases de sommeil, paradoxal ou lent, et ont un retentissement négatif sur le sommeil et la qualité de vie.

Nous avons choisi d'étudier l'impact sur les cauchemars post-traumatiques d'un traitement novateur de l'ESPT. L'étude Paris Mémoire Vive (ParisMem) propose la prise en charge de l'ESPT par 6 séances de blocage de la reconsolidation mnésique. Le principe consiste à réactiver un souvenir traumatique tout en diminuant son implication émotionnelle par l'action du propranolol. L'objectif de notre étude est de caractériser l'évolution des cauchemars post-traumatiques des patients pris en charge dans l'étude ParisMem, sachant que le propranolol administré au long cours peut entraîner des cauchemars parfois sévères. Nous avons relevé la fréquence de la gêne due aux cauchemars chez ces patients, évaluée par l'auto-questionnaire PCL-S, et nous avons étudié l'évolution des cauchemars chez ces patients. Nos résultats montrent que les cauchemars diminuent progressivement au cours du protocole, et ce, dès la première séance. Cette tendance pourra être confirmée et précisée ultérieurement par une étude randomisée contrôlée contre placebo.

Le blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol est une technique prometteuse pour le traitement de l'ESPT. Notre étude est la première à s'intéresser à son impact spécifique et suggère un bénéfice pour les cauchemars post-traumatiques.

Mots clés (français) :

Stress post-traumatique ; Cauchemars post-traumatiques ; Sommeil paradoxal ; Reconsolidation mnésique ; Propranolol ; Valence émotionnelle

NIGHTMARES ASSOCIATED WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Can the memory reconsolidation impairment using the β -adrenergic receptor blocker propranolol affect the nightmares in patients with post-traumatic stress disorder ?

Abstract (english):

Post-traumatic stress disorder affects nearly one in ten people in France. Nightmares are part of the intrusion symptoms in post-traumatic stress disorder. They are disabling, recurring, and difficult to treat. Unlike common nightmares, they can occur during any phase of sleep, and they have a negative effect on sleep and quality of life.

We chose to study the impact of an innovative treatment for post-traumatic stress disorder on attached nightmares. The Paris Mémoire Vive (ParisMem) study proposes a post-traumatic stress treatment consisting of 6 mnemonic reconsolidation blocking sessions. The treatment reactivates a traumatic memory while reducing its emotional involvement thanks to the action of propranolol. The objective of our study is to characterize the evolution of post-traumatic nightmares for patients treated in the ParisMem study, knowing that propranolol administered over a long period of time can sometimes lead to severe nightmares. We marked down the frequency of nightmare discomfort, evaluated throughout the protocol with the PCL-S self-questionnaire, and studied the evolution of nightmares for these patients. Our results suggest that nightmares gradually diminish during this protocol, starting from the first session. This trend may be confirmed and further refined by a randomized placebo-controlled study. Blocking mnemonic reconsolidation with propranolol appears to be a promising technique for post-traumatic stress disorder, but also for post-traumatic nightmares.

Keywords (english)

Post traumatic stress disorder ; Post-traumatic nightmares ; Rapid-eye movement sleep ; Propranolol ; Emotional valence

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**