

ANNEE 2020

N°

PRISE EN CHARGE DU TROUBLE STRESS POST-TRAUMATIQUE
AVEC CARACTÉRISTIQUES PSYCHOTIQUES SECONDAIRES :
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 20 Novembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Laura MICHAUD
Née le 26 Janvier 1991
à Lyon (69)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

PRISE EN CHARGE DU TROUBLE STRESS POST-TRAUMATIQUE
AVEC CARACTÉRISTIQUES PSYCHOTIQUES SECONDAIRES :
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 20 Novembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Laura MICHAUD
Née le 26 Janvier 1991
à Lyon (69)

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :

Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoît	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies
	métaboliques		
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies
	métaboliques		
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER

Membres : Professeur Bernard BONIN
Professeur Benoît TROJAK
Docteur Thomas BARBARIN

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury, Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER,

Nous vous remercions pour votre entier investissement dans la mise en œuvre d'une juste et loyale considération de notre spécialité et de nos patients, pour la promotion des valeurs de solidarité et de cohésion au sein d'une équipe. Nous vous soumettons ce travail à la lumière de votre jugement.

A notre Maître et Membre du jury, Monsieur le Professeur Bernard BONIN,

Nous vous remercions pour la richesse de vos enseignements, pour l'exemplarité et la transmission des compétences à cultiver le long de notre carrière, s'agissant de savoirs, savoir-faire et savoir-être.

A notre Maître et Membre du jury, Monsieur le Professeur Benoît TROJAK,

Nous vous remercions pour votre investissement dans notre parcours pédagogique, pour l'intérêt porté à la recherche médicale que vous suscitez chez les internes. Nous vous soumettons ce travail en espérant qu'il puisse répondre à vos attentes et à celles de la science.

A notre Maître et Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Thomas BARBARIN,

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre investissement tout au long de la direction de ce travail, pour la profusion et la précision de vos observations. Vous avez été un repère pour ne pas m'égarer et rendre plus limpide l'avancée de ce travail.

A l'équipe d'ELIPSES, le Docteur Marie-Claude VINCENT, le Docteur Justin GILLET, le Docteur Marie-Claude FRENISY, Madame Sylvie TUPINIER et Monsieur Benjamin TUMMINELLO,

Je vous remercie pour la relation d'humanité avec le patient découverte à vos côtés. C'est au cours de ce stage que le sujet de ce travail a émergé.

Je remercie le Docteur Nicole DUPERRET de m'avoir initiée à la psychanalyse.

Je remercie tous les professionnels, médecins, équipes paramédicales, travailleurs sociaux, rencontrés depuis mes premiers pas en médecine et ayant contribué à ma formation.

Je remercie les patients pour ce qu'ils nous apprennent de leur pathologie et de la façon de les soigner. Ils sont la source de notre intérêt pour notre métier et les destinataires de notre travail, ils guident nos pratiques et permettent l'amélioration de nos compétences.

Je remercie ma mère de nous avoir élevées, ma sœur et moi-même, avec autant d'amour et d'efforts pour nous offrir les meilleures conditions de vie. Je la remercie pour son investissement dans ma scolarité, de m'avoir permis de réaliser des études. Maman, je t'aime et souhaite que tu sois heureuse.

Je remercie mon père d'avoir toujours été à mon écoute et veillé à mon bien-être. Papa, je suis fière d'être ta fille et te remercie d'être présent dans ma vie.

Je remercie ma famille, mes amis, les personnes qui m'ont accompagnées et qui comptent pour moi.

Je remercie Guillaume de m'avoir supportée et soutenue au cours de mon externat puis internat. Je le remercie pour ses qualités et ce qu'il m'a appris.

Je remercie Arthur pour son amour débordant et son dévouement. Je suis contente d'avoir traversé cette étape commune et de continuer ensemble dans la vie.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations.....	14
Thèse.....	16
1. INTRODUCTION.....	16
1.1. Contexte.....	16
1.2. Objectifs.....	18
2. MÉTHODES.....	19
2.1. Protocole et enregistrement.....	19
2.2. Critères d'éligibilité.....	19
2.3. Sources d'information.....	20
2.4. Recherche.....	20
2.5. Sélection des études.....	20
2.6. Extraction des données.....	20
2.7. Synthèse des résultats.....	21
2.8. Risques de biais.....	21
2.9. Analyses complémentaires.....	21
3. RÉSULTATS.....	22
3.1. Sélection des études.....	22
3.2. Caractéristiques des études sélectionnées.....	23
3.3. Résultats de chaque étude.....	24
3.3.1. Critère d'évaluation principal : Symptomatologie psychotique.....	25
3.3.2. Symptomatologie caractéristique du TSPT.....	26
3.3.3. Symptomatologie dépressive.....	28
3.3.4. Symptomatologie anxieuse.....	28
3.3.5. Effets indésirables.....	29

3.4. Synthèse des résultats.....	30
4. DISCUSSION.....	32
4.1. Discussion des principaux résultats.....	32
4.1.1. Discussion sur les symptômes psychotiques.....	32
4.1.2. Discussion sur les symptômes caractéristiques du TSPT.....	33
4.1.3. Discussion sur les symptômes dépressifs et anxieux associés.....	34
4.1.4. Discussion sur les effets indésirables.....	35
4.1.5. Discussion sur les psychothérapies.....	36
4.2. Limites.....	36
5. CONCLUSIONS.....	38
Bibliographie.....	41
Annexes.....	46

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résumé des études incluses dans notre revue.....	23
Tableau 2. Evaluation des interventions sur les symptômes psychotiques : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle.....	25
Tableau 3. Evaluation des interventions sur les symptômes caractéristiques du TSPT : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle.....	26
Tableau 4. Evaluation des interventions sur les symptômes dépressifs : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle.....	28
Tableau 5. Evaluation des interventions sur les symptômes anxieux : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle.....	28
Tableau 6. Evaluation des effets indésirables des interventions : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle.....	29

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux pour la sélection des études.....22

LISTE DES ABREVIATIONS

*	Résultat significatif ($p < 0,05$)
?	Donnée manquante
AHRS	<i>Auditory Hallucination Rating Scale</i>
AIMS	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVP	Accident de la Voie Publique
BAS	<i>Barnes Akathisia Scale</i>
BASIS	<i>Behavior and Symptom Identification Scale</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CAPS	<i>Clinician-Administered PTSD Scale</i>
CRF	<i>Cortico-Releasing Factor</i>
DIEPSS	<i>Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DTS	<i>Davidson Trauma Scale</i>
ECO	Essai Clinique Ouvert
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
ECT	ÉlectroConvulsivoThérapie
EDC	Épisode Dépressif Caractérisé
EI	Effets Indésirables
EMDR	<i>Eye Movement Desensitization and Reprocessing</i>
ESRS	<i>Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>
FC	Fréquence cardiaque
HAES	<i>Hillside Adverse Event Scale</i>
HAM-A	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
IRS	Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine
IRSNa	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
LA	Liste d'Attente
LM	Laura MICHAUD
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
mg	Milligrammes
Nb P.	Nombre de participants
NS	Non significatif

PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PCL	<i>PTSD Checklist</i>
PDS	<i>Posttraumatic Diagnostic Scale</i>
PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analysis Protocols</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PSYRATS	<i>Psychotic SYmptom RAtIng Scales</i>
PTSD-I	<i>PTSD Interview</i>
SAPS	<i>Scale of the Assessment of Positive Symptoms</i>
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAS	<i>Simpson Angus Scale</i>
SPRINT	<i>Short PTSD Rating Interview</i>
TA	Tension artérielle
TB	Thomas BARBARIN
TESS	<i>Treatment Emergent Symptom Scale</i>
Top-8	<i>Treatment Outcome PTSD Scale</i>
TSPT	Trouble Stress Post-Traumatique
TSPT-SP	Trouble Stress Post-Traumatique avec caractéristiques Psychotiques Secondaires
WPS	<i>Watson's PTSD Scale</i>

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

Le TSPT correspond à la survenue de symptômes caractéristiques évoluant pendant plus d'un mois après une exposition à un événement traumatique. Sa prévalence sur la vie entière serait comprise entre 5 et 10 % de la population générale [24]. Le diagnostic repose sur : (A) une exposition à la mort effective ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles ; (B) la présence d'un ou plusieurs symptômes envahissants associés à l'évènement traumatique (souvenirs ou rêves répétitifs, réactions dissociatives, détresse intense ou des réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices évoquant un aspect de l'évènement traumatique) constituant un syndrome de répétition ; (C) un évitement des stimuli (souvenir, pensée, sentiment, rappel externe) associés à l'évènement traumatique ; (D) des altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à l'évènement traumatique ; (E) une altération marquée de l'éveil et de la réactivité associées à l'évènement traumatique. (F) Les symptômes débutent après la survenue de l'évènement traumatique et durent plus d'un mois [26].

Le DSM-5 a spécifié l'existence d'un sous-type de TSPT avec des symptômes dissociatifs, de type dépersonnalisation ou déréalisation. D'après les recherches actuelles, il existe des preuves émergentes d'une variante de TSPT, non reconnue par le DSM, impliquant la présence de symptômes psychotiques. On peut considérer deux types de TSPT avec une comorbidité psychotique : (A) le TSPT post-psychotique, c'est-à-dire la survenue d'un TSPT au décours d'un épisode psychotique aigu vécu comme un événement traumatique par le patient ; (B) le TSPT-SP dont les caractéristiques psychotiques apparaissent secondairement au développement d'un TSPT. L'incidence des symptômes psychotiques chez des patients atteints d'un TSPT est très variable en fonction des études épidémiologiques, mais est relativement élevée, de 11% à 67% avec un taux médian de 39% [21]. Les personnes atteintes de TSPT-SP présentent souvent une symptomatologie traumatique plus sévère. Malgré un chevauchement entre symptômes traumatiques et psychotiques, les symptômes psychotiques sont considérés comme différents des symptômes du TSPT. Les symptômes psychotiques ne sont pas limités aux épisodes de reviviscence mais restent présents en permanence [22]. Il s'agit principalement d'hallucinations auditives et de délires de persécution, liés ou non au traumatisme [35]. Les tests de réalité sont par contre bien préservés. Certains types de

traumatisme (traumatismes dans l'enfance, traumatismes de guerre), l'appartenance ethnique (population minoritaire, réfugiés), la culture, les comorbidités dépressives et d'abus de substances, ont été identifiés comme des facteurs prédisposant les individus à développer un TSPT-SP [25].

Des découvertes neurobiologiques suggèrent que le TSPT-SP est une entité distincte d'un TSPT simple ou non psychotique. Il a ainsi été observé une élévation (a) de la concentration en corticolibérine (CRF) dans le liquide céphalo-rachidien, (b) de la cortisolémie, (c) de la concentration plaquettaire de sérotonine et (d) de l'activité de la monoamine oxydase [38, 25].

Au niveau génétique, des différences par rapport au TSPT simple ont été observées au niveau de gènes codant pour trois protéines : la dopamine β -hydroxylase (BDH), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et la monoamine oxydase B [25].

On observe dans cette forme clinique une résistance aux traitements conventionnels du TSPT. La thérapie cognitivo-comportementale centrée sur le traumatisme, l'EMDR et la thérapie d'exposition prolongée sont en effet les traitements de première ligne du TSPT, associés à l'usage d'antidépresseurs de type IRS. En France, la Paroxétine et la Sertraline sont les seules molécules disposant d'une AMM dans le traitement du TSPT. En cas d'échec, d'autres antidépresseurs sont couramment utilisés (Fluoxétine, Fluvoxamine, Venlafaxine, Amitriptyline, Imipramine) [31].

Des rapports de cas cliniques et essais cliniques apparaissent depuis plusieurs années. Par exemple, Hammer présente le cas d'un vétéran de 44 ans présentant un TSPT-SP. Les traitements par des antipsychotiques de première génération, une électroconvulsivothérapie (ECT), du Lithium et des benzodiazépines n'ont montré aucune réponse. Un traitement par Clozapine a été instauré et le patient a montré une nette amélioration des symptômes psychotiques et du TSPT [28]. Arens rapporte le cas d'un vétéran de 45 ans présentant un TSPT avec des hallucinations visuelles et auditives, associé à un trouble dépressif récurrent et une addiction à l'alcool. Son traitement habituel comportait de la Clomipramine, de la Trazadone, de l'Acide Valproïque, de la Risperidone et de l'Hydroxyzine. Il a été traité par un programme de thérapie de gestion des traumatismes associant une thérapie d'exposition assistée par réalité virtuelle et une thérapie de groupe. Après traitement, le vétéran présentait une réduction significative des symptômes caractéristiques du TSPT et des hallucinations [19].

Il n'existe à ce jour aucun consensus sur le traitement du TSPT-SP. L'objectif de notre revue est d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques existantes utilisées chez cette population de patients. Ce questionnement n'a fait l'objet d'aucune revue de littérature, revue systématique ni méta-analyse.

1.2. Objectifs

L'objectif de notre étude est d'évaluer la prise en charge actuelle du TSPT-SP et son efficacité, afin de déterminer la stratégie la plus efficace. Nous nous sommes intéressés à tout type d'intervention. Les critères d'évaluation ont ciblé :

- (1) la réduction des symptômes psychotiques, comme critère d'évaluation principal
- (2) la réduction des symptômes caractéristiques du TSPT
- (2) la réduction des symptômes dépressifs associés
- (3) la réduction des symptômes anxieux associés
- (4) la tolérance des moyens thérapeutiques utilisés (évaluation des effets indésirables)

2. MÉTHODES

2.1. Protocole et enregistrement

Un protocole de recherche a été enregistré sur PROSPERO sous le numéro CRD42020187742 [36]. Dans le contexte de pandémie COVID-19, l'enregistrement a été automatiquement publié tel que soumis, sans vérification de son éligibilité.

Par rapport au protocole initial, deux modifications ont été apportées. Premièrement, nous avons restreint les critères d'exclusion à la présence d'une schizophrénie ou d'un abus de substances. L'ajout de critères supplémentaires aurait constitué un degré de précision trop important pour être vérifié par les études. La deuxième modification concerne la mesure des critères d'évaluation : une mesure psychométrique avant et après intervention a été requise, afin de mesurer la différence entre les deux scores. Une mesure psychométrique uniquement en fin d'intervention est un reflet moins fiable de l'efficacité de l'intervention, étant donné la variabilité clinique initiale entre les populations étudiées.

La rédaction du protocole de recherche s'est attelée à respecter au maximum les recommandations PRISMA-P [34, 39].

2.2. Critères d'éligibilité

Notre revue a pris en compte les articles publiés en français ou en anglais, quelle que soit la date de publication. Nous nous sommes intéressés uniquement aux essais cliniques, contrôlés ou non ; ont donc été exclus les cas cliniques, les revues et les méta-analyses. Pour les revues et méta-analyses, nous avons parcouru leur bibliographie pour récupérer des articles que nous n'aurions pas obtenus via notre recherche dans les bases de données.

Les participants devaient être majeurs et répondre aux critères diagnostiques d'un trouble stress post-traumatique selon le DSM-5 ou d'un état de stress post-traumatique selon le DSM-IV ou DSM-IV-TR. Une échelle psychométrique devait être utilisée pour évaluer la symptomatologie psychotique. Nous avons exclu les sujets avec une comorbidité pourvoyeuse de symptômes psychotiques, dont les principales sont la schizophrénie et l'abus de substances. Nous n'avons pas fixé de restriction concernant le nombre de sujets minimum ni le type de traumatisme.

Tout type d'intervention a été étudié, sans restriction concernant ses modalités. Les critères d'évaluation principaux et secondaires devaient être évalués par une échelle psychométrique spécifique, avec au minimum une mesure avant et après l'intervention.

2.3. Sources d'information

Nous avons parcouru les bases de données MEDLINE (via PubMed), PsychINFO (via Ovid) et COCHRANE Library. Afin d'identifier des articles supplémentaires, le moteur de recherche GOOGLE a été utilisé, ainsi que la bibliographie des revues de littérature traitant de notre sujet. La recherche électronique a été menée du 1er juin 2020 au 13 juillet 2020.

2.4. Recherche

L'équation de recherche utilisée sur les trois bases de données a été ainsi formulée : « (PTSD OR "posttraumatic stress disorder" OR "post-traumatic stress disorder") AND (psychotic OR psychosis OR hallucination OR delusion OR PANSS OR SAPS OR PSYRATS OR SANS) ». Les acronymes correspondent à quatre échelles évaluant les symptômes psychotiques.

2.5. Sélection des études

Les citations obtenues d'après l'équation de recherche ont été traitées pour supprimer les doublons. Deux lecteurs (LM et TB) ont examiné les articles, de façon indépendante l'un de l'autre, afin de déterminer leur éligibilité. Tout écart de jugement individuel a été résolu par une discussion entre les deux lecteurs. L'intervention d'un troisième lecteur n'a pas été nécessaire. Le diagramme PRISMA a été utilisé pour suivre le processus (Figure 1).

2.6. Extraction des données

Un formulaire a été établi pour extraire les données des études (Annexe 1). Les éléments ont été extraits par l'un des examinateurs (LM) et concernent les caractéristiques relatives à l'étude, à la population et à l'intervention, et les résultats obtenus (Tableau 1).

2.7. Synthèse des résultats

Chacun des critères de jugement a été évalué par l'analyse d'une échelle psychométrique spécifique. L'efficacité des interventions a été évaluée par le changement moyen des scores mesurés avant et après l'intervention. Ce changement a été comparé à celui obtenu dans le groupe contrôle, lorsqu'il y en a un. Les résultats ont été directement extraits des articles ou calculés à partir des données présentes, puis analysés dans des tableaux récapitulatifs, accompagnés d'une synthèse narrative. Devant l'hétérogénéité des données et le manque de puissance des études, aucune synthèse quantitative n'a été prévue.

2.8. Risques de biais

Les risques de biais inhérents aux études ont été discutés dans une synthèse narrative succincte. Compte tenu de l'hétérogénéité des études, nous n'avons pas fourni de synthèse quantitative.

2.9. Analyses complémentaires

Aucune analyse en sous-groupes n'a été prévue.

3. RÉSULTATS

3.1. Sélection des études

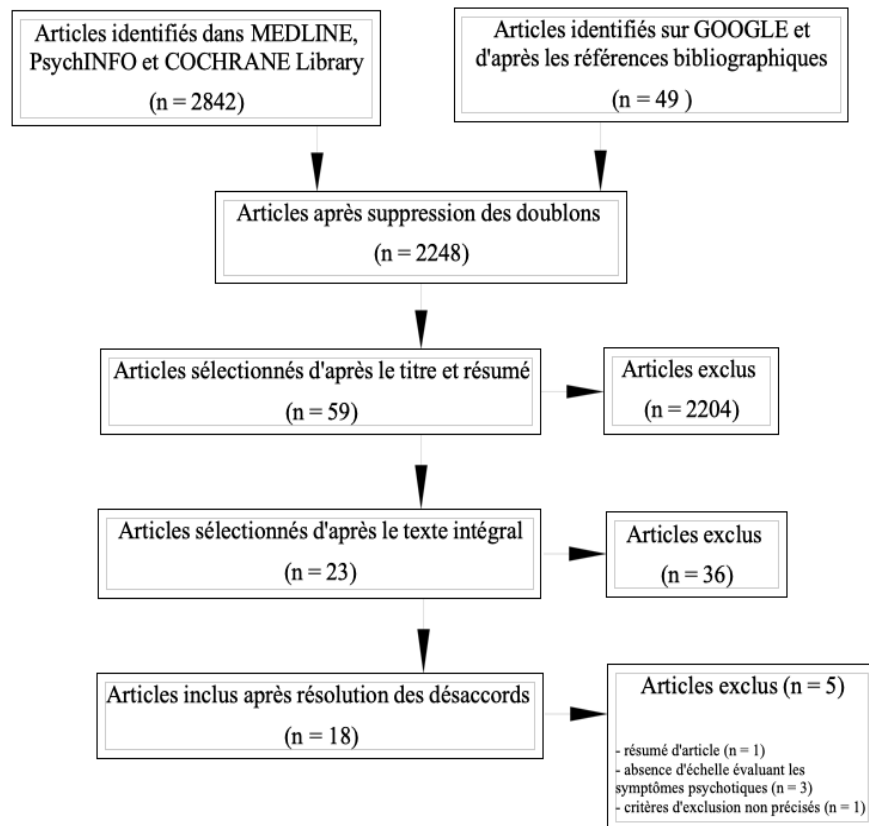


Figure. 1. Diagramme de flux pour la sélection des études

Sur un total de 2248 articles, 59 ont d'abord été retenus après lecture des titres et résumés. Après examen du texte intégral, 23 articles ont été sélectionnés dont 8 faisant l'objet d'un désaccord entre les examinateurs. Les motifs d'exclusion des articles n'ont pas été relevés. Il s'agissait principalement d'une absence d'échelle évaluant les symptômes psychotiques. Après discussion entre les examinateurs, 3 articles parmi les 8 en désaccord ont été intégrés. Au total, 18 articles ont donc été inclus dans notre revue, correspondant à 17 études cliniques (Figure 1).

3.2. Caractéristiques des études sélectionnées

Tableau 1. Résumé des études incluses dans notre revue

Réf	Auteur, Année	Design d'étude	Nb P.	Caractéristiques des participants	Intervention	Dose moyenne (mg)	Comparateur	Durée (semaines)	Modalité
[1]	Naylor, 2015	ECR	16	Vétérans TSPT résistant à ATD	Aripiprazole	10,0	Placebo	8	Adjuvant
[2]	Cheng, 2019	ECO	115	TSPT avec hallucinations suite à un AVP	Aripiprazole	12,0	Aucun	24	Adjuvant
[3]	Robert, 2009	ECO	17	Vétérans TSPT sévère	Aripiprazole	13,0	Aucun	12	Adjuvant
[4]	Youssef, 2012	ECO	10	Vétérans	Aripiprazole	21,5	Aucun	12	Monothérapie
[5]	Villarreal, 2007	ECO	22	Vétérans	Aripiprazole	13,0	Aucun	12	Monothérapie
[6]	Bartzokis, 2004	ECR	65	Vétérans TSPT sévère	Risperidone	3,0	Placebo	4	Adjuvant
[7]	Krystal, 2004	ECR	296	Militaires TSPT sévère résistant à ≥ 2 ATD	Risperidone	2,7	Placebo	24	Adjuvant
[8]	Hammer, 2003	ECR	37	Vétérans TSPT avec symptômes psychotiques sévères	Risperidone	2,5	Placebo	4	Adjuvant
[9]	David, 2004	ECO	17	Vétérans	Risperidone	2,3	Aucun	12	Adjuvant
[10]	Kozaric-Kovacic, 2005	ECO	26	Vétérans TSPT résistant à 2 ATD	Risperidone	3,5	Aucun	6	Monothérapie
[11]	Villarreal, 2016	ECR	80	Vétérans	Quétiapine	258,0	Placebo	12	Monothérapie
[12]	Kozaric-Kovacic, 2007	ECO	53	Vétérans TSPT résistant ≥ 2 ATD	Quétiapine	335,0	Aucun	8	Monothérapie
[13]	Hammer, 2003	ECO	19	Vétérans	Quétiapine	100,0	Aucun	6	Adjuvant
[14]	Pivac, 2004	Essai contrôlé non randomisé	55	Vétérans TSPT résistant à 2 ATD	Olanzapine	5,0-10,0	Fluphénazine	6	Monothérapie
[15]	Pivac, 2006	Etude rétrospective	134	Vétérans TSPT résistant à 2 ATD	Risperidone Quétiapine Olanzapine	3,5 335,0 5,0-10,0	Fluphénazine	6 8 6	Monothérapie
[16]	Hammer, 2019	ECR	24	Vétérans TSPT résistant à 1 ATD	Ziprasidone	120,0-160,0	Placebo	8	
[17]	Buck, 2019	ECR	161	Militaires	Thérapie d'exposition	10 séances	Liste d'attente		
[18]	Slotema, 2019	ECO	47	TSPT associé à un trouble de personnalité	EMDR	4 séances	Aucun		Adjuvant

ECR = Essai Contrôlé Randomisé

ECO = Essai Clinique Ouvert

Nb P. = Nombre de participants

mg = milligrammes

Le Tableau 1 présente le résumé des études, classées par type d'intervention puis par design d'étude. Il y a 9 essais cliniques ouverts (non contrôlés), 7 essais randomisés contrôlés (dont 6 contre placebo), 1 essai contrôlé non randomisé et 1 étude rétrospective. L'étude rétrospective [15] est une analyse comparative de trois essais cliniques inclus dans notre revue [10, 12, 14] ; ses données ont été traitées avec précaution pour ne pas considérer des résultats en double.

La population totale s'élève à 1060 participants. Il s'agit majoritairement de vétérans ou de militaires actifs. D'après une étude épidémiologique publiée en 2005, la prévalence du TSPT s'élève à 15% chez des Vétérans ; 17% d'entre eux présentaient des symptômes psychotiques [32]. Dans six études, les participants présentent un critère de résistance du TSPT à un ou plusieurs antidépresseurs. Dans trois études, le TSPT est qualifié de sévère, défini d'après un score CAPS total minimum. Il n'existe cependant pas de critère officiel permettant de déterminer la sévérité d'un TSPT. La valeur seuil minimum sur l'échelle CAPS total varie d'ailleurs entre ces trois études de 50 à 65 points.

Quinze études ont évalué un antipsychotique. Il s'agit de l'Aripiprazole (5 études), de la Risperidone (5 études), de la Quétiapine (3 études), de l'Olanzapine (1 étude) et de la Ziprasidone (1 étude). L'Aripiprazole (13,9 mg), la Risperidone (2,8 mg), la Quétiapine (231,0 mg) et l'Olanzapine (5,0-10,0 mg) ont été utilisées à des doses moyennes comprises dans les fourchettes thérapeutiques habituelles [20]. La Ziprasidone est un médicament sous autorisation temporaire d'utilisation nominative [37]. Dans les études intervenant en traitement adjuvant, les antidépresseurs prescrits regroupaient les IRS, IRSNa et le Bupropion. D'autres familles ont pu être autorisées en traitement de fond associé : les antipsychotiques [7, 18] et les thymorégulateurs [3, 8, 9]. Des anxiolytiques, des hypnotiques et des correcteurs des effets indésirables étaient généralement autorisés et utilisés de façon sporadique. La durée des études s'étendait de 4 à 24 semaines avec une moyenne entre 10 et 11 semaines.

Seulement deux études ont évalué un type de psychothérapie : une étude s'est penchée sur la thérapie d'exposition et une autre sur l'EMDR.

3.3. Résultats de chaque étude

Les tableaux suivants (Tableaux 1 à 6) présentent, pour chacun des aspects étudiés, l'instrument de mesure utilisé et la différence obtenue entre les scores avant et après l'intervention. Dans les études comparatives, nous avons précisé si cette différence est supérieure ou non à la différence obtenue dans le groupe contrôle. Les résultats sont marqués d'un astérisque s'ils sont significatifs ($p < 0,05$).

3.3.1. Critère d'évaluation principal : Symptomatologie psychotique

Tableau 2. Évaluation des interventions sur les symptômes psychotiques : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle

Réf	Intervention	Score total (points)	Symptômes positifs (points)	Symptômes négatifs (points)	Psychopathologie générale (points)
[1]	Aripiprazole	[PANSS total] -2,6 > placebo			
[2]	Aripiprazole		[AHRs] -8,2 *		
[3]	Aripiprazole	[PANSS total] -9,9 *	[PANSS-P] -2,9 *	[PANSS-N] -1,7	[PANSS-G] -5,4 *
[4]	Aripiprazole	[PANSS total] -24,9 *	[PANSS-P] -4,9 *	[PANSS-N] -5,6 *	[PANSS-G] -14,4 *
[5]	Aripiprazole	[PANSS total] -8,8 *	[PANSS-P] -2,4 *	[PANSS-N] -0,7	[PANSS-G] -6,4 *
[6]	Risperidone		[PANSS-P] -3,5 * > placebo		
[7]	Risperidone	[PANSS total] -3,6 < placebo	[PANSS-P] -0,9 > placebo	[PANSS-N] -0,6 < placebo	[PANSS-G] -2,2 > placebo
[8]	Risperidone	[PANSS total] -10 * > placebo	[PANSS-P] -3,7 > placebo	[PANSS-N] -2,1 > placebo	[PANSS-G] -4,3 * > placebo
[9]	Risperidone	[PANSS total] -12,3 *	[PANSS-P] -3,8 *	[PANSS-N] -3,4 *	[PANSS-G] -5,2 *
[10]	Risperidone	[PANSS total] -83,6 *	[PANSS-P] -21,1 *	[PANSS-N] -20,7 *	[PANSS-G] -32,6 *
[11]	Quétiapine	[PANSS total] -8,7 * > placebo	[PANSS-P] -1,7 * > placebo	[PANSS-N] -1,2 > placebo	[PANSS-G] -5,9 * > placebo
[12]	Quétiapine	[PANSS total] -85,8 *	[PANSS-P] -? *	[PANSS-N] -? *	[PANSS-G] -? *
[13]	Quétiapine	[PANSS total] -8,7 *	[PANSS-P] -3,4 *	[PANSS-N] -1,1	[PANSS-G] -4,1 *
[14]	Olanzapine		[PANSS-P] -? *	[PANSS-N] -? * Olanzapine > Fluphénazine *	[PANSS-G] -? * Olanzapine > Fluphénazine *
[15]	Risperidone / Quétiapine / Olanzapine	[PANSS total] Risperidone / Quétiapine / Olanzapine > Fluphénazine *		[PANSS-N] Risperidone / Quétiapine / Olanzapine > Fluphénazine *	[PANSS-G] Risperidone / Quétiapine / Olanzapine > Fluphénazine *
[16]	Ziprasidone	[PANSS total] -?	[PANSS-P] -?	[PANSS-N] -?	[PANSS-G] -?
[17]	Thérapie d'exposition		[BASIS Hallucination] -? > LA [BASIS persecutory ideation] - ? * > LA		
[18]	EMDR		[AHRs] -0,0		

[Echelles] PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale
AHRs = Auditory Hallucination Rating Scale
BASIS = Behavior and Symptom Identification Scale

LA = Liste d'Attente
* = résultat significatif (p<0,05)
? = donnée manquante

Notre critère d'évaluation principal a été majoritairement évalué par la PANSS. La PANSS est une échelle utilisée pour mesurer la sévérité des symptômes chez les patients atteints de schizophrénie. Elle est composée de 3 sous-échelles, évaluant les symptômes positifs (PANSS-P sur 7 items), les symptômes négatifs (PANSS-N sur 7 items) et la psychopathologie générale (PANSS-G sur 16 items). Deux études ont utilisé un autre instrument : l'AHRs et la BASIS. Une diminution des symptômes psychotiques est observée dans chacun des groupes d'intervention (Tableau 2).

L'Aripiprazole montre une réduction des scores PANSS total et sous-échelles. Les résultats sont toujours significatifs pour la PANSS-P et la PANSS-G. Son efficacité serait supérieure par rapport au placebo.

La Risperidone montre une réduction des scores PANSS total et sous-échelles. Par rapport au placebo, l'étude [7] montre de meilleurs résultats dans le groupe placebo pour les scores PANSS total et PANSS-N ; ce résultat n'est cependant pas significatif.

La Quétiapine montre une réduction toujours significative des scores PANSS total,

PANSS-P et PANSS-G. La Quétiapine serait plus efficace que le placebo.

L'Olanzapine montre une réduction significative des scores PANSS-P, PANSS-N et PANSS-G, avec une supériorité par rapport à la Fluphénazine pour la PANSS-N et PANSS-G.

L'étude rétrospective montre une meilleure efficacité de la Risperidone, de la Quétiapine et de l'Olanzapine par rapport à la Fluphénazine.

La Ziprasidone ne montre aucune amélioration significative des scores de la PANSS.

La thérapie d'exposition montre une réduction des idées délirantes de persécution et des hallucinations. L'EMDR ne montre aucune amélioration de l'AHRs. Il est important de préciser que le score médian était nul au début de l'étude ; cet élément sera repris dans notre discussion.

3.3.2. Symptomatologie caractéristique du TSPT

Tableau 3. Évaluation des interventions sur les symptômes caractéristiques du TSPT : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle

Réf	Intervention	Score total (points)	Symptômes de répétition (points)	Symptômes d'évitement (points)	Symptômes d'hypervigilance (points)
[1]	Aripiprazole	[CAPS total] -18,6 > placebo [PCL] -11,6 > placebo			
[2]	Aripiprazole	[CAPS total] -21,5 *			
[3]	Aripiprazole	[CAPS total] -18,2 * [DTS] -7,7	[CAPS-B] -6,6 *	[CAPS-C] -7,1 *	[CAPS-D] -4,6
[4]	Aripiprazole	[CAPS total] -9,8 * [DTS total] -14,2 * [SPRINT] -10,2 * [Top-8] -7,0 *	[CAPS-B] -5,1 * [DTS-B] -6,3 *	[CAPS-C] -2,4 [DTS-C] -1,8	[CAPS-D] -2,3 [DTS-D] -17,5 *
[5]	Aripiprazole	[CAPS total] -22,9 * [DTS] -21,2 *	[CAPS-B] -6,8 *	[CAPS-C] -9,1 *	[CAPS-D] -7,0 *
[6]	Risperidone	[CAPS total] -14,3 * > placebo	[CAPS-B] -5 > placebo	[CAPS-C] -3,7 > placebo	[CAPS-D] -5,5 * > placebo
[7]	Risperidone	[CAPS total] -13,8 > placebo	[CAPS-B] -5,4 * > placebo	[CAPS-C] -3,1 < placebo	[CAPS-D] -5,2 > placebo
[8]	Risperidone	[CAPS total] -9 < placebo	[CAPS-B] -11,4 > placebo	[CAPS-C] -1,3 < placebo	[CAPS-D] -3,1 < placebo
[9]	Risperidone	[CAPS total] -11,7 *	[CAPS-B] -5,8 *	[CAPS-C] -1,6 pts	[CAPS-D] -3,7 *
[10]	Risperidone	[PTSD-I] -63,4 *	[PTSD-I-B] -12,7 *	[PTSD-I-C] -22,4 *	[PTSD-I-D] -28,7 *
[11]	Quétiapine	[CAPS total] -21,6 * > placebo [DTS] -27,6 * > placebo	[CAPS-B] -9,0 * > placebo	[CAPS-C] -4,5 > placebo	[CAPS-D] -8,1 * > placebo
[12]	Quétiapine	[CAPS] -40,1 *	[CAPS-B] -? *	[CAPS-C] -? *	[CAPS-D] -? *
[13]	Quétiapine	[CAPS total] -22,3 *	[CAPS-B] -6,6 *	[CAPS-C] -3,9 *	[CAPS-D] -8,8 *
[14]	Olanzapine		[WPS-B] -? *	[WPS-C] -? * Olanzapine > Fluphénazine *	[WPS-D] -? * Olanzapine > Fluphénazine *
[15]	Risperidone Quétiapine Olanzapine	[CAPS total] Risperidone / Olanzapine > Quétiapine / Fluphénazine *		[CAPS-C] Risperidone / Olanzapine > Quétiapine / Fluphénazine *	[CAPS-D] Risperidone / Olanzapine > Quétiapine / Fluphénazine *
[16]	Ziprasidone	[CAPS total] -? < placebo			
[18]	EMDR	[PDS] -18,3 *			

[Echelle] CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale

DTS = Davidson Trauma Scale

PCL = PTSD Checklist

PDS = Posttraumatic Diagnostic Scale

PTSD-I = PTSD Interview

SPRINT = Short PTSD Rating Interview

Top-8 = Treatment Outcome PTSD Scale

WPS = Watson's PTSD Scale

* = résultat significatif (p<0,05)

? = donnée manquante

L'échelle CAPS est le principal outil d'évaluation des symptômes traumatiques. La CAPS comporte 17 items et mesure la fréquence et l'intensité des symptômes présents dans le TSPT. Elle se décline en plusieurs sous-échelles évaluant les symptômes de répétition (CAPS-B), les symptômes d'évitement (CAPS-C) et les symptômes d'hypervigilance (CAPS-D). Les autres instruments utilisés sont les échelles PCL, DTS, SPRINT, Top-8, PTSD-I et WPS. Toutes les interventions montrent une diminution de ces échelles (Tableau 3).

L'Aripiprazole montre une réduction de la CAPS total (4 résultats significatifs, 1 résultat non significatif). Le score CAPS-B est toujours significativement réduit. L'efficacité serait supérieure au placebo, mais sans résultat significatif.

La Risperidone montre une réduction des scores CAPS total et sous-échelles. Cependant, dans deux études [7, 8], le placebo montre une meilleure efficacité au niveau des score CAPS total, CAPS-C et CAPS-D (résultats non significatifs).

La Quétiapine montre une amélioration significative de tous les scores, hormis dans une étude [11] où le score CAPS-C est réduit de façon non significative. On observe une supériorité significative par rapport au placebo.

L'Olanzapine montre une réduction significative des scores WPS-B, WPS-C et WPS-D, avec une supériorité par rapport à la Fluphénazine pour les échelles WPS-C et WPS-D. D'après l'étude rétrospective, la Risperidone et l'Olanzapine montrent de meilleurs résultats par rapport à la Quétiapine et la Fluphénazine sur les scores CAPS total, CAPS-C et CAPS-D (résultats significatifs).

La Ziprasidone montre une réduction du score CAPS total, avec cependant une amélioration inférieure à celle obtenue dans le groupe placebo.

Aucune évaluation n'a été faite avec la thérapie d'exposition. Enfin, l'EMDR montre une réduction significative du score PDS.

3.3.3. Symptomatologie dépressive

Tableau 4. Évaluation des interventions sur les symptômes dépressifs : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle

Réf	Intervention	Symptômes dépressifs (points)
[1]	Aripiprazole	[BDI] -8,0 > placebo
[3]	Aripiprazole	[HAM-D] -3,1
[4]	Aripiprazole	[BDI] -4,8 *
[5]	Aripiprazole	[HAM-D] -6,2 *
[6]	Risperidone	[HAM-D] -3,7 > placebo
[7]	Risperidone	[MADRS] -5,1 > placebo
[9]	Risperidone	[HAM-D] -0,7
[11]	Quétiapine	[HAM-D] -7,0 * > placebo
[13]	Quétiapine	[HAM-D] -5,6 *
[16]	Ziprasidone	[HAM-D] -?

[Echelles] BDI = Beck Depression Inventory

HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale

MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

* = résultat significatif (p<0,05)

? = donnée manquante

Les symptômes dépressifs ont été évalués par l'échelle HAM-D par 7 études ; il s'agit d'un test d'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs. Deux études ont utilisé l'échelle BDI et une étude la MADRS (Tableau 4). L'Aripiprazole montre une réduction des échelles BDI et HAM-D (2 résultats significatifs, 2 résultats non significatifs), avec une supériorité non significative sur le placebo. La Risperidone montre une diminution des scores HAM-D et MADRS, avec une supériorité sur le placebo ; ces résultats ne sont pas significatifs. La Quétiapine montre une réduction significative du score HAM-D, avec une supériorité significative sur le placebo. La Ziprasidone ne montre pas d'amélioration significative des symptômes dépressifs. L'effet antidépresseur de l'Olanzapine et des psychothérapies n'a pas été évalué.

3.3.4. Symptomatologie anxieuse

Tableau 5. Évaluation des interventions sur les symptômes anxieux : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle

Réf	Intervention	Symptômes anxieux (points)
[5]	Aripiprazole	[HAM-A] -5,9 *
[6]	Risperidone	[HAM-A] -7,4 * > placebo
[7]	Risperidone	[HAM-A] -3,9 > placebo
[9]	Risperidone	[HAM-A] -1,5
[11]	Quétiapine	[HAM-A] -6,4 * > placebo
[16]	Ziprasidone	[HAM-A] -?

[Echelle] HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale

* = résultat significatif (p<0,05)

? = donnée manquante

Les symptômes anxieux ont tous été évalués par l'échelle HAM-A, qui comporte 14 items (Tableau 5). L'Aripiprazole montre une réduction significative du score HAM-A. La Risperidone montre une réduction du score HAM-A (1 résultat significatif, 2 résultats non significatifs), avec une supériorité sur le placebo. La Quétiapine montre une réduction significative du score HAM-A avec une supériorité significative sur le placebo. La Ziprasidone ne montre pas d'amélioration significative du score HAM-A. L'effet de l'Olanzapine et des psychothérapies sur l'anxiété n'a pas été évalué.

3.3.5. Effets indésirables

Tableau 6. Évaluation des EI des interventions : différence entre les scores avant et après intervention ; comparaison par rapport au groupe contrôle

Réf	Intervention	Effets indésirables
[1]	Aripiprazole	[AIMS] NS [BAS] NS
[3]	Aripiprazole	[AIMS, BAS, SAS] NS
[5]	Aripiprazole	[AIS, BAS, SAS] NS [FC, TA, Poids] NS
[6]	Risperidone	[AIMS, BAS] NS [TA, FC, Poids] NS
[7]	Risperidone	[AIS, BAS, ESRS] NS [Poids] NS
[8]	Risperidone	[AIMS, BAS, SAS] NS [TA, FC] NS
[9]	Risperidone	[AIMS, ESRS] NS [TESS] augmentation * [Prolactine] augmentation *
[10]	Risperidone	[DIEPSS] NS
[12]	Quétiapine	[DIEPSS] NS
[13]	Quétiapine	[AIS, BAS, SAS] NS [FC] augmentation * [TA, Poids] NS
[14]	Olanzapine	[DIEPSS] Olanzapine < Fluphénazine *
[15]	Risperidone Quétiapine Olanzapine	[DIEPSS] Risperidone / Quétiapine / Olanzapine < Fluphénazine *
[16]	Ziprasidone	[AIS, BAS, SAS] ? [Poids] NS [TA] diminution *

[Echelles] AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale
BAS = Barnes Akathisia Scale
DIEPSS = Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale
ESRS = Extrapyrimalidal Symptom Rating Scale
HAES = Hillside Adverse Event Scale
SAS = Simpson Angus Scale
TESS = Treatment Emergent Symptom Scale

[Constantes] FC = Fréquence Cardiaque
TA = Tension Artérielle

NS = non significatif
* = significatif p <0,05

Douze études ont évalué les EI de type symptômes moteurs extra-pyramidaux (échelles AIMS, BAS, SAS, DIEPSS, ESRS) ; aucune n'a montré de différence significative entre les résultats initiaux et en fin d'étude (Tableau 6). En ce qui concerne la Ziprasidone cependant, les résultats des échelles n'ont pas été publiés. La Risperidone montre une émergence significative d'EI

non spécifiés (échelle TESS) [9]. L'étude rétrospective montre une meilleure tolérance de la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine par rapport à la Fluphénazine concernant les EI moteurs extra-pyramidaux.

Cinq études se sont également intéressées à l'évolution des paramètres vitaux : l'étude [13] montre une augmentation de la fréquence cardiaque sous Quétiapine (sans atteindre le seuil d'une tachycardie) et l'étude [16] indique une diminution de la pression artérielle par la Ziprasidone (valeurs chiffrées absentes). Par ailleurs, le taux de prolactine mesuré dans l'étude [9] est significativement augmenté par la Risperidone.

3.4. Synthèse des résultats

Une diminution des symptômes psychotiques est observée dans chacun des groupes d'intervention. L'amélioration est toujours supérieure au groupe contrôle, hormis dans une étude évaluant la Risperidone [7]. La majorité des études montre une réduction significative du score PANSS total (9 résultats significatifs, 3 résultats non significatifs). En considérant la proportion de résultats significatifs, les symptômes positifs (PANSS-P) et la psychopathologie générale (PANSS-G) semblent mieux améliorés que les symptômes négatifs (PANSS-N). L'efficacité de l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine paraît supérieure à la Fluphénazine et la Ziprasidone. Concernant les psychothérapies, la thérapie d'exposition montre une réduction des symptômes psychotiques ; ce résultat dépend cependant des réponses à un nombre restreint d'items (3 items, échelle BASIS) et son interprétation est donc très limitée. Quant à l'EMDR, les données ne nous paraissent pas exploitables, en raison d'un score AHRS initial nul.

Les symptômes caractéristiques du TSPT sont améliorés dans toutes les études. Les symptômes d'évitement (CAPS-C) semblent être moins bien améliorés que les symptômes de répétition (CAPS-B) et les symptômes d'hypervigilance (CAPS-D). L'efficacité de l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine semble supérieure à la Ziprasidone. D'après l'étude rétrospective, la Risperidone et l'Olanzapine montrent une meilleure efficacité par rapport à la Quétiapine et la Fluphénazine. Dans trois études, il existe de moins bons résultats avec la Risperidone et la Ziprasidone que dans le groupe placebo. L'EMDR présente une efficacité significative sur les symptômes traumatiques.

L'Aripiprazole, la Risperidone et la Quétiapine montrent une réduction des symptômes dépressifs, avec une supériorité sur le placebo. La Ziprasidone ne montre pas d'amélioration significative des symptômes dépressifs.

L'Aripiprazole, la Risperidone et la Quétiapine réduisent significativement les symptômes anxieux. La Risperidone et la Quétiapine montre une efficacité supérieure au placebo. La Ziprasidone ne montre pas d'amélioration significative des symptômes anxieux.

L'évaluation des EI montre globalement une bonne tolérance des molécules aux posologies proposées, sur le plan moteur et cardiovasculaire. L'Aripiprazole et l'Olanzapine sont deux molécules pour lesquelles aucun EI n'a été mis en évidence de façon significative par les échelles. D'après l'étude rétrospective, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine présentent moins d'EI que la Fluphénazine.

4. DISCUSSION

4.1. Discussion des principaux résultats

Pour répondre à notre sujet, les moyens pharmacologiques ont été majoritairement étudiés. Il s'agit exclusivement d'antipsychotiques de seconde génération. En considérant leur profil global, l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine semblent être des molécules plus efficaces que la Ziprasidone et la Fluphénazine. Cette dernière molécule n'est d'ailleurs plus commercialisée en France depuis 2019 [41]. L'efficacité des molécules semble modeste dans l'ensemble, les études considérant leurs résultats comme des résultats préliminaires encourageants. La plupart des patients restent symptomatiques en fin d'étude. Dans l'étude [3], 76% des patients traités par Aripiprazole présentaient une amélioration d'après la cotation CGI-I, dont 38,5% étaient « très » ou « fortement » améliorés. L'hétérogénéité entre les études et les résultats nous permet difficilement de comparer plus finement les différentes interventions entre elles. Nous avons comparé les résultats de notre travail avec les données de la littérature.

4.1.1. Discussion sur les symptômes psychotiques

L'amélioration des symptômes psychotiques porte davantage sur les symptômes positifs et la psychopathologie générale que sur les symptômes négatifs. Une étude publiée en 2014 par Stefanovics et al. a exploré, via une analyse de l'échelle PANSS appliquée à des patients atteints d'un TSPT, la composition et la sévérité des symptômes présentés [40]. Les données examinées étaient issues d'un ECR contre placebo, chez des vétérans atteints d'un TSPT et traités par Risperidone. La PANSS a été décomposée en 5 facteurs explorant respectivement les symptômes (a) positifs, (b) négatifs, (c) les symptômes dépressifs, (d) de désorganisation et (e) d'excitation. La composition et la répartition des symptômes présentés par les participants sont les suivantes : présence de symptômes dépressifs (40%), négatifs (16%), de désorganisation (12%), positifs (9%) et d'excitation (7%). La première interprétation de ce profil symptomatologique proposée par les auteurs est l'existence d'une structure constitutive commune à plusieurs entités diagnostiques, ici la schizophrénie et le TSPT. Ainsi, les résultats peuvent conforter l'approche dimensionnelle des troubles psychiatriques, avec des niveaux de sévérité différents sur des dimensions psychopathologiques communes. Une autre explication proposée est que la similitude de structure entre le TSPT et la schizophrénie relève des caractéristiques de la PANSS, plutôt que d'une raison intrinsèquement liée à la psychopathologie des patients. Autrement dit, il est possible que certains

items de la PANSS se chevauchent dans leur sens et aient tendance à susciter des réponses similaires.

L'incertitude à classer les troubles psychiatriques, du fait d'une transversalité de symptômes partagés par plusieurs troubles, se retrouve dans des analyses de corrélation entre les symptômes relevant d'un TSPT et ceux relevant d'un trouble psychotique, dont les résultats sont contradictoires. D'après l'étude [10], aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les symptômes psychotiques positifs et le syndrome de répétition ou d'hypervigilance, entre les symptômes psychotiques négatifs et le syndrome d'évitement. Cela soutient l'hypothèse d'un sous-type particulier de TSPT. En revanche, dans l'étude [17], les symptômes psychotiques positifs étaient significativement corrélés au syndrome de répétition et d'évitement.

4.1.2. Discussion sur les symptômes caractéristiques du TSPT

L'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes caractéristiques du TSPT porte principalement sur les symptômes de répétition, par rapport aux symptômes d'évitement et d'hypervigilance. Selon l'étude [11], les symptômes d'évitement et d'hypervigilance nécessiteraient davantage de temps pour qu'un changement soit observé. Cette hypothèse n'est cependant pas basée sur des publications avérées. Une méta-analyse publiée en 2014 par Han et al. a évalué l'efficacité de trois antipsychotiques (Risperidone, Quétiapine, Olanzapine) dans le TSPT [30]. Elle a analysé les données de 9 ECR ; trois de ces ECR évaluant la Risperidone font partie de notre revue [6, 7, 8]. Selon les conclusions de cette méta-analyse, ces antipsychotiques s'avèrent significativement plus efficaces qu'un placebo sur les symptômes de répétition, mais il n'y a pas de réduction significative des symptômes d'évitement et d'hypervigilance. L'amélioration des symptômes dépressifs dans les groupes d'intervention était également significativement à celle observée dans les groupes placebo. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre revue.

Dans notre revue, les résultats obtenus avec la Risperidone sont interrogants : l'amélioration des symptômes n'est pas toujours significative, mais surtout deux études [7, 8] ont montré une amélioration des symptômes psychotiques et des symptômes caractéristiques du TSPT inférieure à celle obtenue dans le groupe placebo. Dans l'étude [7], le taux de rémission du TSPT chez les patients traités par Risperidone (5%) ne diffère pas significativement de celui dans le groupe placebo (4%). Une analyse en sous-groupes, selon la sévérité du TSPT, n'a pas révélé de différence significative entre les sous-groupes. Les auteurs expliquent ce manque d'efficacité du fait que les

symptômes psychotiques positifs étaient initialement à un niveau très bas (PANSS-P=10,7). De plus, 83 participants (42 dans le groupe d'intervention et 41 dans le groupe placebo) avaient conservé leur traitement habituel par Quétiapine, Mirtazapine, Trazodone et Néfazodone. Bien que l'ajustement des données sur cet élément n'ait pas modifié les résultats en ce qui concerne l'évaluation des scores CAPS, l'inclusion de ces patients peut avoir réduit les effets attendus. Dans l'étude [8], les raisons évoquées pour expliquer l'absence d'efficacité détectée de la Risperidone sont une petite taille d'échantillon, un dosage inadéquat, une durée de traitement insuffisante et un effet placebo non spécifique. D'après une méta-analyse de grande ampleur, examinant 137 comparaisons de traitements, tirées de 112 ECR, la Risperidone figure toutefois, avec les ISRS, la Venlafaxine et le Topiramate, comme une molécule efficace dans le TSPT [42].

4.1.3. Discussion sur les symptômes dépressifs et anxieux associés

Notre revue confirme l'efficacité antidépressive connue de la Quétiapine. La dépression ayant été identifiée comme une comorbidité prédisposant au TSPT-SP, l'évaluation des symptômes dépressifs a un intérêt majeur dans la prise en charge du TSPT-SP. L'étude [8] rapporte un taux élevé d'EDC, atteignant 89% dans le groupe d'intervention et de 94% dans le groupe placebo, dont environ 40% d'EDC d'intensité sévère. La présence d'une comorbidité dépressive ne semble cependant pas être une condition nécessaire au développement d'un TSPT-SP, puisque dans l'étude [12], les participants présentant un EDC concomitant étaient exclus. Une étude publiée en 2017 par Lindley et al. considère d'ailleurs la dépression avec caractéristiques psychotiques comme un diagnostic différentiel du TSPT-SP [33]. En effet, en considérant la présence simultanée d'un EDC, la question se pose de savoir si les caractéristiques psychotiques sont attribuables au TSPT (c'est-à-dire un TSPT-SP avec un EDC comorbide) ou à la dépression (c'est-à-dire un TSPT simple avec un EDC avec caractéristiques psychotiques comorbide) [22]. Hammer et al. ont émis un rapprochement entre le TSPT-SP et la dépression mélancolique délirante, par l'hypothèse d'une dysrégulation dopaminergique via l'activité de la dopamine- β -hydroxylase (DBH) intervenant dans chacune de ces entités cliniques [29]. La DBH est une enzyme catalysant la conversion de la dopamine en noradrénaline, deux neurotransmetteurs impliqués dans le TSPT [25]. L'augmentation de l'activité de la DBH chez les patients atteints de TSPT-SP favorise la première explication, car l'activité de la DBH est diminuée chez les patients présentant un EDC avec caractéristiques psychotiques [22].

Un antécédent de résistance aux traitements antidépresseurs antérieurs, la présence de traitements actuels concomitants et la durée d'intervention ne semblent pas avoir d'influence majeure sur les résultats. En considérant la fréquence élevée d'EDC associé au TSPT-SP, on peut se demander si l'utilisation d'antipsychotiques atypiques en association à un traitement antidépresseur ne serait pas plus efficace. Cette interrogation pourrait faire l'objet d'études ultérieures.

Nous disposons de peu d'éléments relatifs à l'efficacité des interventions sur le plan anxieux, explorée dans les études par passation de l'échelle HAM-A. Nous pourrions élargir cette évaluation en considérant d'autres critères. En effet, la sous-échelle de psychopathologie générale de la PANSS inclue en partie une évaluation de la dimension anxieuse, comme expliqué plus haut [40]. De plus, le TSPT faisant partie des troubles anxieux, nous pourrions considérer l'amélioration du TSPT comme le reflet d'une amélioration des symptômes anxieux du patient.

4.1.4. Discussion sur les effets indésirables

Pour l'ensemble des molécules étudiées, on observe un profil de tolérance similaire sur le plan moteur. D'après les échelles spécifiques des EI moteurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le début et la fin des interventions. Plusieurs EI ont néanmoins été rapportés par les participants : asthénie, sédation, agitation, insomnie, céphalées, vertiges, anxiété, troubles digestifs, augmentation de l'appétit, prise de poids, sécheresse buccale. Il s'agit d'EI déjà connus avec ces médicaments, n'ayant pas entraîné d'évènements graves mais ayant contribué à l'abandon de participants au cours de ces études. Le taux d'abandons peut être considéré comme un autre critère reflétant la tolérance des interventions. Certaines études présentent un taux élevé d'abandons. Dans l'étude [2], 39 participants sur 115 (soit 34%) se sont retirés de l'étude en raison d'EI ou d'une mauvaise compliance. Dans l'étude [3], sur 17 participants, il y a eu 11 abandons (soit 65%) dont 9 en raison d'EI (soit 53%). Cela montre que la tolérance des traitements actuels n'est pas optimale et incite donc la recherche médicale à développer de nouvelles pistes de traitement.

4.1.5. Discussion sur les psychothérapies

Les données relatives aux psychothérapies sont peu contributives, en raison du faible nombre d'études recensés (seulement deux études), de la non-représentativité de la population ayant testé l'EMDR, du peu de critères de jugement évalués et de l'utilisation d'échelles alternatives (AHRS, BASIS, PDS). Les psychothérapies ont pourtant une place importante dans l'arsenal thérapeutique du psychiatrique et ont l'avantage d'induire peu d'EI.

Une méta-analyse publiée en 2017 par Brand et al. a évalué l'efficacité des thérapies centrées sur le traumatisme, dont font partie l'EMDR et la thérapie d'exposition, chez des patients présentant un TSPT associé à une schizophrénie ou un trouble psychotique et [23]. Dans cette étude, les thérapies centrées sur le traumatisme montrent une efficacité faible mais significative sur les symptômes psychotiques positifs immédiatement après la thérapie, cependant cet effet n'est pas maintenu lors du suivi. Cette efficacité porte en particulier sur les idées délirantes. L'efficacité sur les hallucinations et les symptômes négatifs n'est pas significative. Les effets sur les symptômes caractéristiques du TSPT sont faibles et significatifs uniquement lors du suivi. Aucune efficacité significative n'a été retrouvée sur les symptômes dépressifs et anxieux.

4.2. Limites

Notre revue comporte des biais de sélection. Les populations étudiées n'étaient pas toutes clairement définies comme des sujets atteints d'un TSPT-SP. Nous nous sommes basés, dans nos critères d'inclusion, sur l'utilisation d'une échelle psychométrique évaluant spécifiquement la symptomatologie psychotique, mais ni une valeur seuil minimum ni des informations cliniques qualitatives n'étaient demandées. Ainsi, l'étude [18] a été incluse car elle répondait à nos critères d'inclusion, mais le score AHRS initial étant nul, la population n'était pas représentative d'un TSPT-SP.

D'autre part, il existe d'autres troubles pourvoyeurs de symptômes psychotiques que les deux seuls diagnostics d'exclusion admis. En effet, il n'a pas été précisé si un trouble schizophréniforme, un trouble schizo-affectif, un trouble délirant persistant et un trouble de personnalité schizotypique étaient absents chez les participants. La présence d'un de ces troubles aurait pu interférer avec nos données.

Afin de mieux caractériser les échantillons de population en termes de sévérité symptomatologique, notre revue aurait pu renseigner les valeurs initiales des différentes échelles. Cela aurait également permis de mieux mesurer le poids des améliorations apportées par les interventions.

Les niveaux de preuve des études se situent entre un faible niveau de preuve (grade C) et une présomption scientifique (grade B). La majorité des études n'est pas contrôlée. Il s'agit d'échantillons de petite taille ; 8 études ont un échantillon inférieur à 30 participants. De plus, on observe un nombre parfois important de retraits de l'étude (65% dans l'étude [3]). Les études ayant analysé les données en intention de traiter, à partir des dernières observations rapportées, montreraient une efficacité propre des traitements inférieure. De plus, certaines études n'ont pas fourni toutes les valeurs obtenues par les instruments de mesure, publiant seulement un résultat qualitatif.

Concernant l'évaluation des EI sur les symptômes moteurs, l'absence de différence significative entre le début et la fin des interventions peut s'expliquer par une durée de suivi insuffisante. Les symptômes métaboliques font partie des autres principaux EI connus avec les antipsychotiques de seconde génération. Leur exploration nous semble indispensable et fait défaut dans de nombreuses études.

Enfin, la population étudiée étant majoritairement des vétérans, nous ne pouvons pas généraliser les résultats à une population plus large incluant par exemple des femmes ou d'autres types de traumatisme.

5. CONCLUSIONS

Il s'agit de la première revue systématique s'intéressant à la prise en charge du TSPT-SP, incluant un nombre relativement élevé d'études. Les antipsychotiques sont des traitements qui semblent efficaces dans le TSPT-SP. L'amélioration clinique n'est cependant pas toujours significative et les études sont souvent d'une faible qualité. Dans trois études, le groupe placebo a même présenté de meilleurs résultats par rapport aux groupes traités par Risperidone et Ziprasidone. D'après les résultats de notre étude, l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine, seraient des antipsychotiques de seconde génération à privilégier par rapport à la Ziprasidone à la Fluphénazine. Leur efficacité porte principalement sur les symptômes psychotiques positifs, la psychopathologie générale et les symptômes de répétition caractéristiques du trouble de stress post-traumatique. L'évaluation des psychothérapies, thérapie d'exposition et EMDR, a été peu contributive, en raison d'un manque important de données.

Il n'a pas été possible d'identifier un seul traitement supérieur en terme d'efficacité clinique. D'autres facteurs que de petites différences d'efficacité peuvent influencer le choix d'un traitement, comme les différences entre les caractéristiques propres à chaque molécule, les formes galéniques, la tolérance et l'acceptabilité par le patient. Des études supplémentaires seront nécessaires, en particulier des essais cliniques comparatifs avec plusieurs bras d'intervention en parallèle. Un essai contrôlé randomisé utilisant l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine permettrait de comparer ces molécules, ayant chacune montré une efficacité dans des études séparées. De même, l'étude de l'efficacité des psychothérapies semble indispensable pour potentialiser les prise en charge de ces patients. L'approfondissement des connaissances relatives au trouble stress post-traumatique avec caractéristiques psychotiques secondaires, est également à poursuivre en vue d'établir une définition nosographique plus précise.

CONCLUSIONS

Le trouble stress post-traumatique repose sur l'association d'un syndrome de répétition, d'un syndrome d'évitement, d'une hyperactivation neurovégétative et d'altérations négatives des cognitions et de l'humeur, survenant après une exposition à un événement traumatique. Ce trouble peut s'accompagner d'un développement de symptômes psychotiques constituant, d'après des recherches récentes, un sous-type distinct appelé trouble stress post-traumatique avec caractéristiques psychotiques secondaires, caractérisé par une sévérité clinique et une résistance aux traitements conventionnels (antidépresseurs à dose élevée).

L'objectif de notre revue est d'étudier la prise en charge actuelle du trouble stress post-traumatique avec caractéristiques psychotiques secondaires, en évaluant l'efficacité des thérapeutiques existantes. Nous nous sommes intéressés à tout type d'intervention. Nous avons évalué l'amélioration des symptômes psychotiques, comme critère d'évaluation principal. Les critères d'évaluation secondaires ont ciblé l'amélioration des symptômes caractéristiques du trouble stress post-traumatique, des symptômes dépressifs et anxieux associés. La tolérance des interventions a également été explorée. Chacun des critères de jugement principaux et secondaires a été évalué par une échelle psychométrique spécifique ; l'efficacité des interventions a été évaluée par le changement moyen des scores mesurés avant et après l'intervention. Ce changement a été comparé à celui obtenu dans le groupe contrôle, lorsqu'il y en a un.

Dix-huit articles ont été inclus dans notre revue, correspondant à dix-sept études cliniques. Quinze études ont évalué l'utilisation des antipsychotiques atypiques tels que l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine, l'Olanzapine et la Ziprasidone. Parmi les psychothérapies, seuls la thérapie d'exposition et l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) ont été étudiés. Chaque intervention a montré une réduction des symptômes ciblés.

L'efficacité sur la symptomatologie psychotique, majoritairement évaluée par l'échelle PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), porte davantage sur les symptômes positifs et la psychopathologie générale que sur les symptômes négatifs. L'efficacité de l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine paraît supérieure à la Fluphénazine et la Ziprasidone.

Les symptômes caractéristiques du trouble stress post-traumatique ont été principalement évalués par l'échelle CAPS (Clinician Administered PTSD Scale). Les symptômes d'évitement semblent être moins bien améliorés que les symptômes de répétition et les symptômes d'hypervigilance. L'efficacité de l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine semble supérieure à la Ziprasidone.

L'Aripiprazole, la Risperidone et la Quétiapine montrent une réduction des symptômes dépressifs, avec une supériorité sur le placebo. L'Aripiprazole, la Risperidone et la Quétiapine réduisent significativement les symptômes anxieux, évalués par l'échelle HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale).

On observe un profil de tolérance similaire pour l'ensemble des molécules étudiées. D'après les échelles d'évaluation des effets indésirables moteurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le début et la fin des interventions. Plusieurs effets indésirables ont néanmoins été rapportés par les participants : asthénie, sédation, agitation, insomnie, céphalées, vertiges, anxiété, troubles digestifs, augmentation de l'appétit, prise de poids, sécheresse buccale. Il s'agit d'effets indésirables déjà connus avec ces médicaments, n'ayant pas entraîné d'événements graves mais ayant contribué à l'abandon de participants au cours de ces études.

Les antipsychotiques de seconde génération sont des traitements qui semblent efficaces dans le trouble stress post-traumatique avec caractéristiques psychotiques secondaires. L'amélioration clinique n'est cependant pas toujours significative. Dans trois études, le groupe placebo a même présenté de

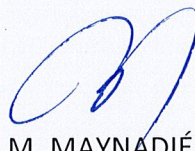
meilleurs résultats par rapport aux groupes traités par Risperidone et Ziprasidone. En considérant leur profil global, l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine ont montré des résultats satisfaisants et semblent être plus efficaces que la Ziprasidone et la Fluphénazine. Ces deux dernières molécules ne sont d'ailleurs plus commercialisées en France. L'évaluation des psychothérapies a été peu contributive, en raison d'un manque important de données. Il n'a pas été possible d'identifier un seul traitement supérieur en terme d'efficacité clinique. Des études supplémentaires seront nécessaires, en particulier des essais cliniques comparatifs avec plusieurs bras d'intervention en parallèle. Un essai contrôlé randomisé utilisant l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine permettrait de comparer ces molécules, ayant chacune montré une efficacité dans des études séparées. L'approfondissement des connaissances relatives au trouble stress post-traumatique avec caractéristiques psychotiques secondaires, est également à poursuivre en vue d'établir une définition nosographique précise.

Le Président du jury,

Pr. J-C CHAUVET-GELINIER



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 26 octobre 2020
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Naylor JC, Kilts JD, Bradford DW, Strauss JL, Capehart BP, Szabo ST, et al. A pilot randomized placebo-controlled trial of adjunctive aripiprazole for chronic PTSD in US military Veterans resistant to antidepressant treatment: International Clinical Psychopharmacology. mai 2015;30(3):167-74.
2. Cheng L, Zhu J, Ji F, Lin X, Zheng L, Chen C, et al. Add-on atypical anti-psychotic treatment alleviates auditory verbal hallucinations in patients with chronic post-traumatic stress disorder. Neuroscience Letters. mai 2019;701:202-7.
3. Robert S, Hammer MB, Durklaski VL, Brown MW, Ulmer HG. An Open-Label Assessment of Aripiprazole in the Treatment of PTSD. Psychopharmacol Bull. 2009;42(1):12.
4. Youssef NA, Marx CE, Bradford DW, Zinn S, Hertzberg MA, Kilts JD, et al. An open-label pilot study of aripiprazole for male and female Veterans with chronic post-traumatic stress disorder who respond suboptimally to antidepressants: International Clinical Psychopharmacology. juill 2012;27(4):191-6.
5. Villarreal G, Calais LA, Cañive JM, Lundy SL, Pickard J, Toney G. Prospective Study to Evaluate the Efficacy of Aripiprazole as a Monotherapy in Patients with Severe Chronic Posttraumatic Stress Disorder An Open Trial. Psychopharmacol Bull. 2007;40(2):6-18.
6. Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. Biological Psychiatry. Mars 2005;57(5):474-9.
7. Krystal JH. Adjunctive Risperidone Treatment for Antidepressant-Resistant Symptoms of Chronic Military Service–Related PTSD: A Randomized Trial. JAMA. 3 août 2011;306(5):493.
8. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms: International Clinical Psychopharmacology. janv 2003;18(1):1-8.

9. David D, De Faria L, Lapeyra O, Mellman TA. Adjunctive Risperidone Treatment in Combat Veterans With Chronic PTSD: Journal of Clinical Psychopharmacology. oct 2004;24(5):556-9.
10. Kozarić-Kovacić D, Pivac N, Mück-Seler D, Rothbaum BO. Risperidone in Psychotic Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder: An Open Trial. J Clin Psychiatry. Juillet 2005;66(7):922-7.
11. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, et al. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. AJP. Déc 2016;173(12):1205-12.
12. Kozaric-Kovacic D, Pivac N. Quetiapine treatment in an open trial in combat-related post-traumatic stress disorder with psychotic features. Int J Neuropsychopharm. Avr 2007;10(02):253.
13. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine Treatment in Patients with Posttraumatic Stress Disorder: An Open Trial of Adjunctive Therapy: Journal of Clinical Psychopharmacology. févr 2003;23(1):15-20.
14. Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. Psychopharmacology. 24 juin 2003;1(1):1-1.
15. Pivac N, Kozarić-Kovačić D. Pharmacotherapy of Treatment-resistant Combat-related Posttraumatic Stress Disorder with Psychotic Features. Croat Med J. 2006;47:440-51.
16. Hamner MB, Hernandez-Tejada MA, Zuschlag ZD, Agbor-Tabi D, Huber M, Wang Z. Ziprasidone Augmentation of SSRI Antidepressants in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study of Augmentation Therapy. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2019;39(2):153-7.
17. Buck B, Norr A, Katz A, Gahm GA, Reger GM. Reductions in reported persecutory ideation and psychotic-like experiences during exposure therapy for posttraumatic stress disorder. Psychiatry Research. Févr 2019;272:190-5.

18. Slotema CW, van den Berg DPG, Driessen A, Wilhelmus B, Franken IHA. Feasibility of EMDR for posttraumatic stress disorder in patients with personality disorders: a pilot study. *European Journal of Psychotraumatology*. 31 déc 2019;10(1):1614822.
19. Arens, A. M. Trauma Management Therapy for a Veteran With Co-Occurring Combat PTSD and Hallucinations. *Clinical Case Studies*. 2014 ;14(2), 115–128.
20. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
21. Berry K, Ford S, Jellicoe-Jones L, Haddock G. PTSD symptoms associated with the experiences of psychosis and hospitalisation: A review of the literature. *Clinical Psychology Review*. Juin 2013;33(4):526-38.
22. Braakman MH, Kortmann FAM, van den Brink W. Validity of ‘post-traumatic stress disorder with secondary psychotic features’: a review of the evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. janv 2009;119(1):15-24.
23. Brand RM, McEnery C, Rossell S, Bendall S, Thomas N. Do trauma-focussed psychological interventions have an effect on psychotic symptoms? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. mai 2018;195:13-22.
24. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l’enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l’adulte, psychiatrie de l’enfant et de l’adolescent, addictologie*. 2016.
25. Compean E, Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. janv 2019;88:265-75.
26. Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5ème édition. 2016.
27. Guelfi J-D. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 4ème version, texte révisé. Déc 2003.

28. Hamner, M. B. Clozapine treatment for a veteran with comorbid psychosis and PTSD. *The American Journal of Psychiatry*. 1996 ;153(6), 841.
29. Hamner MB, Gold PB. Plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic and non-psychotic post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research*. févr 1998;77(3):175-81.
30. Han C, Pae C-U, Wang S-M, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, et al. The potential role of atypical antipsychotics for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*. Sept 2014;56:72-81.
31. Haute Autorité de Santé. Guide médecin, Affections psychiatriques de longue durée, Troubles anxieux graves. Juin 2007.
32. Kozarić-Kovačić D, Borovečki A. Prevalence of Psychotic Comorbidity in Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder. *Military Medicine*. mars 2005;170(3):223-6.
33. Lindley SE, Carlson E, Sheikh J. Psychotic Symptoms in Posttraumatic Stress Disorder. *CNS spectr*. sept 2000;5(9):52-7.
34. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4(1).
35. Nygaard M, Sonne C, Carlsson J. Secondary psychotic features in refugees diagnosed with post-traumatic stress disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. déc 2017;17(1):5.
36. PROSPERO [Internet]. PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews. [Consulté le 4 oct 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020187742
37. Référentiel des ATU nominatives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/4)

38. Sautter FJ, Bissette G, Wiley J, Manguno-Mire G, Schoenbachler B, Myers L, et al. Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*. Déc 2003;54(12):1382-8.
39. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2 janv 2015;349:g7647.
40. Stefanovics EA, Krystal JH, Rosenheck RA. Symptom structure and severity: A comparison of responses to the positive and negative syndrome scale (PANSS) between patients with PTSD or schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. mai 2014;55(4):887-95.
41. VIDAL - Le site de référence des professionnels de santé [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
42. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-Analysis of the Efficacy of Treatments for Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry*. 15 juin 2013;74(06):e541-50.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire d'extraction des données

TITRE :

Année de publication :

Nom du 1er auteur :

DESIGN D'ETUDE

Etude contrôlée	Randomisée	En aveugle	Prospective	Multicentrique
Etude non contrôlée	Non randomisée	Sans aveugle	Rétrospective	Unicentrique

POPULATION

Caractéristiques de la population	
Nombre total de participants	
Âge	
Type de traumatisme	
Echelle évaluant le TSPT	
Echelle évaluant les symptômes psychotiques	

INTERVENTION

	Groupe 1	Groupe 2
Intervention		
Dose		
Durée de traitement		
Durée de suivi		
Traitement adjuvant		
Nombre de participants		
Nombre d'abandons		

RESULTATS

	Échelle	Groupe 1	Groupe 2
Symptômes psychotiques			
TSPT			
Symptômes dépressifs			
Symptômes anxieux			
EI			

DISCUSSION

Conclusions	
Limites	

TITRE DE LA THÈSE : Prise en charge du trouble stress post-traumatique avec caractéristiques psychotiques secondaires : Une Revue Systématique de la littérature

AUTEUR : Madame Laura MICHAUD

RÉSUMÉ :

Introduction : Le diagnostique de trouble stress post-traumatique (TSPT) peut s'accompagner de symptômes psychotiques constituant, d'après des recherches récentes, un sous-type distinct appelé Trouble Stress Post-Traumatique avec caractéristiques Psychotiques Secondaires (TPST-SP), caractérisé par une sévérité clinique et une résistance aux traitements conventionnels.

Objectifs : L'objectif de notre revue est d'étudier la prise en charge actuelle du TSPT-SP, en évaluant l'efficacité des thérapies existantes sur l'amélioration des symptômes psychotiques (critère d'évaluation principal), des symptômes caractéristiques du TSPT et des symptômes dépressifs et anxieux associés (critères de jugement secondaires). La tolérance des interventions a également été explorée.

Méthodes : Nous avons parcouru MEDLINE, PsychINFO, Cochrane Library, GOOGLE et des références bibliographiques de revues.

Résultats : Dix-huit articles ont été inclus dans notre revue. L'Aripiprazole, la Risperidone, la Quétiapine et l'Olanzapine semblent être plus efficaces que la Fluphénazine et la Ziprasidone. L'amélioration porte davantage sur les symptômes psychotiques positifs, la psychopathologie générale et les symptômes de répétition caractéristiques du TSPT. L'évaluation des psychothérapies a été peu contributive.

Conclusions : Les antipsychotiques atypiques ont montré des résultats encourageants dans le traitement du TSPT-SP. Il n'a pas été possible d'identifier un seul traitement supérieur en terme d'efficacité clinique. Des études supplémentaires seront nécessaires pour approfondir nos connaissances sur le TSPT-SP et sur sa prise en charge, notamment en ce qui concerne les psychothérapies.

MOTS-CLÉS : TROUBLE STRESS POST-TRAUMATIQUE, TSPT, PSYCHOTIQUE, PSYCHOSE, HALLUCINATION, DÉLIRE