

Approche médicamenteuse du PTSD



PTSD : ON TRAITE COMMENT ?

- Psychothérapie >>> pharmacothérapie
- MAIS :
 - Stratégies pharmaco en évolution : notamment psychothérapies « augmentées » (ou « médiées » par pharmacothérapies = propranolol, es/kétamine)
 - Stratégies pour apaiser, traiter les co-morbidités & rendre le patient « accessible » à la psychothérapie

PTSD & recos

RECOS PTSD PREVENTION	British Association for Psychopharmacology (BAP, 2014) Royaume-Uni	Organisation mondiale de la Santé (2013)	Veterans Health Administration (VHA), Department of Defense (2010) États-Unis
Traitement psychologique	<p>Pour la prévention du TSPT après un traumatisme important :</p> <p>Une TCC préventive axée sur le traumatisme est recommandée.</p> <p>Les séances uniques ou multiples de débriefing (séance de verbalisation sur l'incident traumatique) ne sont pas recommandées.</p>	<p>Après un évènement traumatique potentiel récent :</p> <p>La TCC est recommandée pour le traitement des symptômes aigus de stress posttraumatique.</p> <p>Aucune recommandation précise pour les consultations individuelles pour la résolution de problèmes, l'EMDR, la relaxation ou la psychoéducation.</p>	<p>Après l'exposition à un évènement traumatique :</p> <p>La TCC est recommandée comme intervention précoce pour prévenir le TSPT (chez les patients présentant des symptômes précoces importants).</p> <p>La psychothérapie n'est pas recommandée chez les personnes asymptomatiques.</p> <p>Les séances individuelles de débriefing ne sont pas recommandées.</p> <p>Les séances de groupe à participation volontaire peuvent être efficaces.</p>

PTSD & recos

RECOS PTSD PREVENTION	British Association for Psychopharmacology (BAP, 2014) Royaume-Uni	Organisation mondiale de la Santé (2013)	Veterans Health Administration (VHA), Department of Defense (2010) États-Unis
Traitement pharmacologique	Pour la prévention du TSPT après un traumatisme important : Un traitement préventif par propranolol ou sertraline est recommandé.	Après un évènement traumatique potentiel récent : Les benzodiazépines et les antidépresseurs ne sont pas recommandés. Les benzodiazépines ne sont pas recommandées chez les adultes faisant de l'insomnie.	Après l'exposition à un évènement traumatique : Un traitement pharmacologique n'est pas recommandé.

PTSD & recos

- **1^{ère} ligne : interventions psychothérap axées sur les traumatismes** sous la forme de thérapies cognitivo-comportementales axées sur les traumatismes (*cognitive-behavioural therapies with a trauma focus (CBT-TF)*) et EMDR (*eye-movement desensitisation and reprocessing*)
- **2^{nde} intention : approches pharmacologiques**

MAIS médicaments sont largement prescrits pour le PTSD = importance prescriptions fondées sur des preuves
MAIS implique de(et intégré à une compréhension des attentes pharmaco-thérapeutiques)

- Recos publiées récemment :

- **NICE**

National Institute for Health and Care Excellence. Post-Traumatic Stress Disorder (NICE Guideline NG116). NICE, 2018.

- **International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS)**

Bisson Jlet al. The International Society for Traumatic Stress Studies new guidelines for the prevention and treatment of PTSD: methodology and development process. J Trauma Stress 2019; 32: 475–83.

PTSD : ON L'EXPLIQUE COMMENT ?

- Neurobio & neuroanatomie simplifiée du PTSD
= comprendre la « logique » du (des) traitement(s)
pharmacothérapeutique(s)
- Appréhension des options très diverses et parfois à des
« échelons » différents (logique physiocomportementale versus moléculaire, notamment)

Stress & réaction neuro-endocrine

PTSD

PTSD & CORTISOL

Patients PTSD

Versus sujets témoins sains

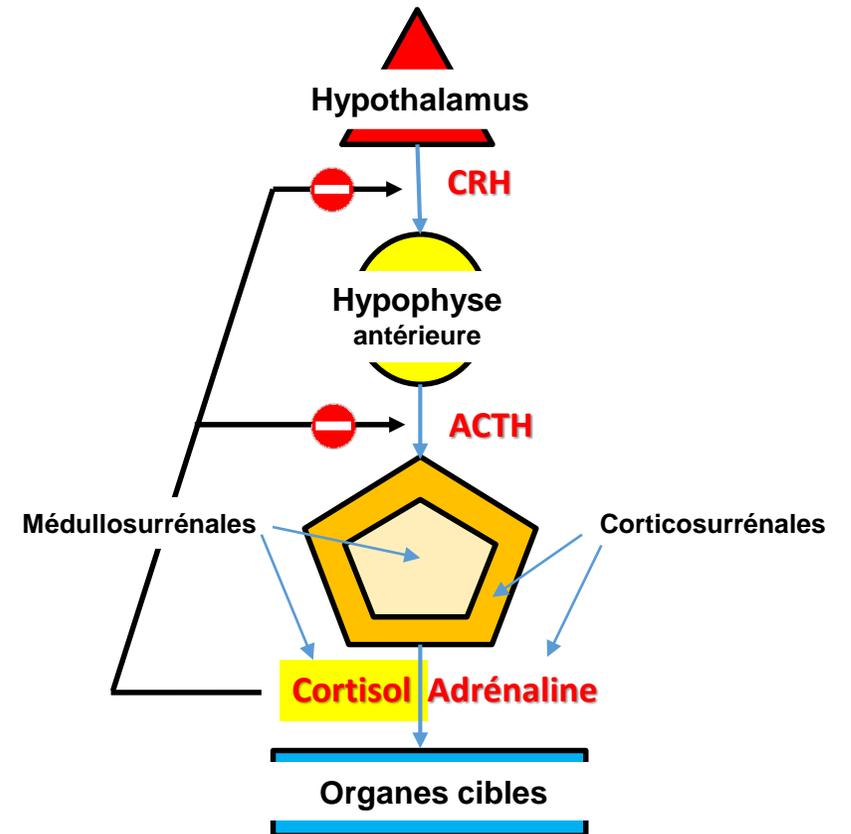
Et \neq patients avec dépression :
= taux cortisol plasm. + saliv. \searrow

- au réveil
- urines de 24 h

Taux de cortisol plasmatique + \searrow
= + grande sévérité sympt.

NB : données contradictoires...

Axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien



Stress et mémoire

PTSD



TRAUMA

⚠ ENCODAGE ⚠
→ MÉMOIRE LONG TERME

CONSOLIDATION

RECUPERATION

RECONSOLIDATION

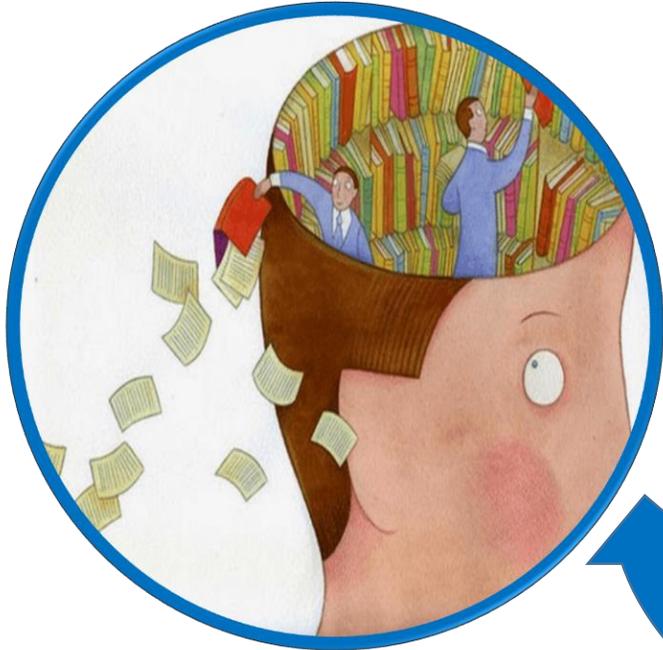
STIMULUS

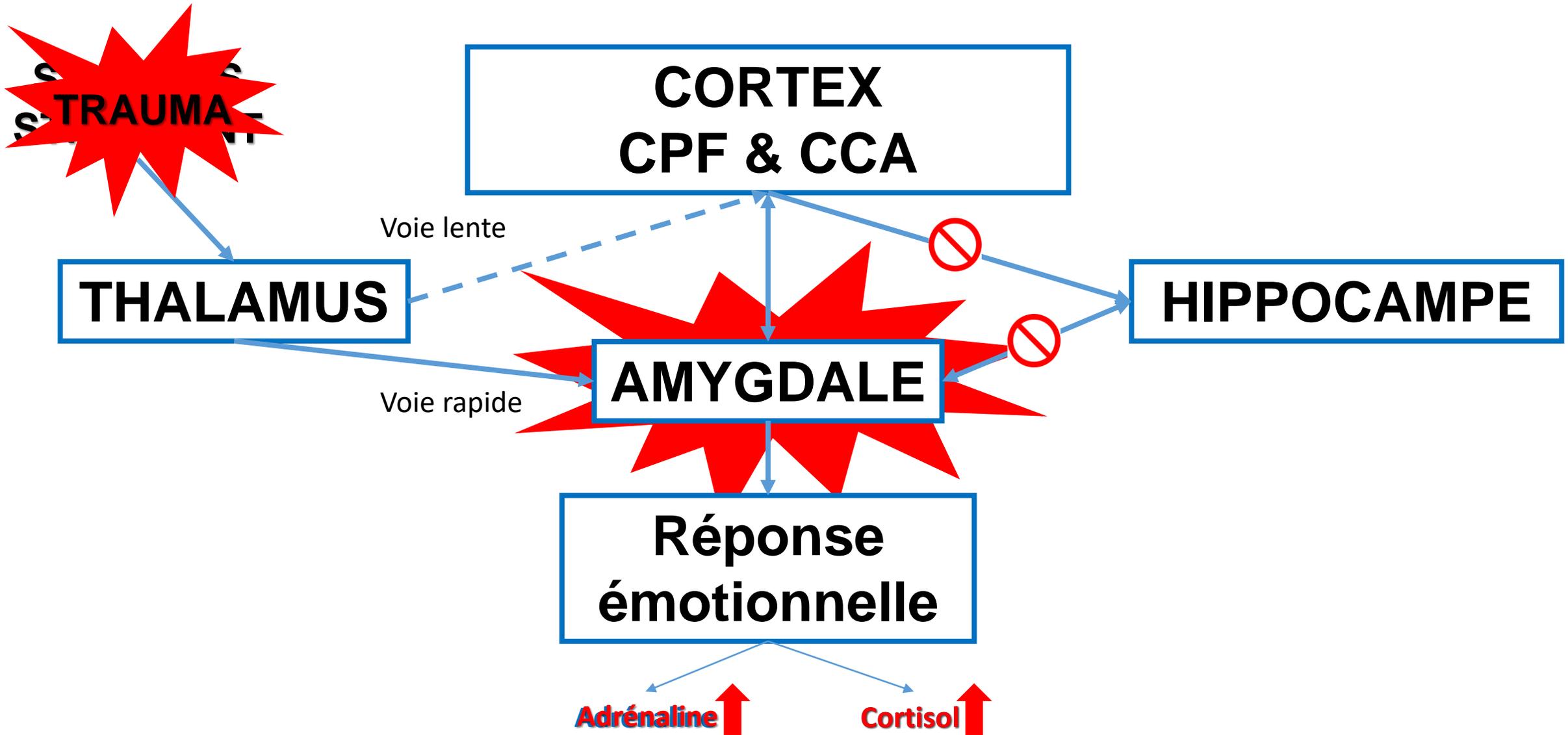
↓
Organes
sensoriels

MÉMOIRE SENSORIELLE
→ 1 sec

MÉMOIRE COURT TERME
→ 1 min

MÉMOIRE LONG TERME
→ jours, mois, années







Systemes	Changement	Effets	Traitements
NEUROENDOCRINE Axe HHS	Hypocortisolisme	<ul style="list-style-type: none"> - Désinhibition lib° CRH/ACTH/NAd ⇒ ↗ réponse au stress - Encodage anormal du stress + tt de la peur 	Hydrocortisone (& dexaméthasone)
	Libération soutenue et accrue de CRH	<ul style="list-style-type: none"> - Émoussement de la lib° d'ACTH - Favorise atrophie hippocampique 	
NEUROTRANSMISSIONS			
Catécholamines Dopamine : Dm Noradrénaline : Nad	↗ taux Dm	Interfère avec le conditionnement de la peur / système mésolimbique	Antipsychotiques
	↗ taux/activité Nad	<ul style="list-style-type: none"> ↗ stress + encodage des souvenirs de peur ↗ pouls, TA + réponses somatiques aux souvenirs 	α et β bloquants
Sérotonine 5-HT	↘ taux 5-HT Raphé dorsal, médian, dorso-médian	<ul style="list-style-type: none"> Perturbe la fonctionnalité amygdalo-hippocampique ↘ leviers anxiolytiques ↗ vigilance, impulsivité, intrusions mnésiques 	ISRS, IRSNa, AP2G

Systemes	Changement	Effets	Traitements
NEUROTRANSMISSIONS			
Acides aminés	↘ activité GABAergique ↗ activité glutamatergique	↘ levier anxiolytique Favorise déréalisation / dissociation	ISRS (BZD) AP2G
Peptides	↗ taux β -endorphine / LCR	Analgésie induite par le stress et la dissociation	
NEUROANATOMIE			
Hippocampe	↘ volume & activité	Altération réponse/stress et extinction peur	
Amygdale	↗ activité	Favorise l'hypervigilance + entrave discrimination des menaces	
Cortex	↘ vol CPF ↘ vol CCA	Dysrégulation fct° exécutives Entrave extinction des réactions de peur	

PTSD : ON TRAITE QUOI ?

- **Psychotrauma ?**

= indirectement

⇒ conséquences neurobiologiques et symptomatiques
(action sérotoninergiques, noradrénergiques, notamment)

- **Co-morbidités ?**

= PTSD comorbide = « la règle » ?

PTSD & comorbidités

- **Comorbidités psychiques très fréquentes dans le PTSD** → ≈ 80% des cas

= données / comorbidités psychiatriques dans le PTSD : résultats enquête sur la morbidité psychiatrique chez l'adulte / population GB

- 7403 adultes
- Prévalence : 2.9% / 3.3% % ♀ vs 2.4% ♂:
- Comorbidité psy les + fréquentes :

Dépression comorbidité + courante = 54 % cas & fréquence ↗ avec sévérité des symptômes#PTSD

Autres : **Phobie sociale (36 %)**, **symptômes psychotiques (30 %)**, **trouble obsessionnel-compulsif (28 %)**, agoraphobie/trouble panique (18 %), trouble anxieux généralisé (10 %)

PHARMACO-TRAUMATOLOGIE





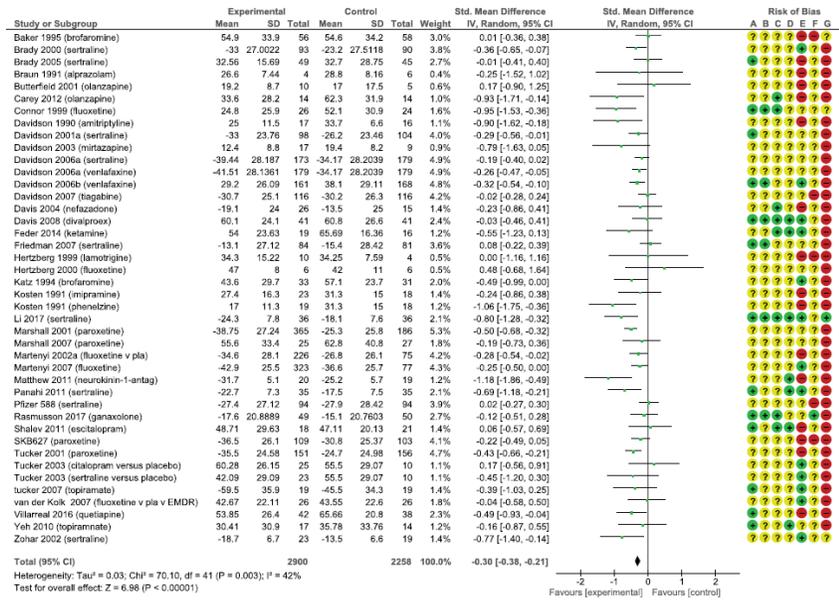
CLINICAL RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS [Check for updates](#)

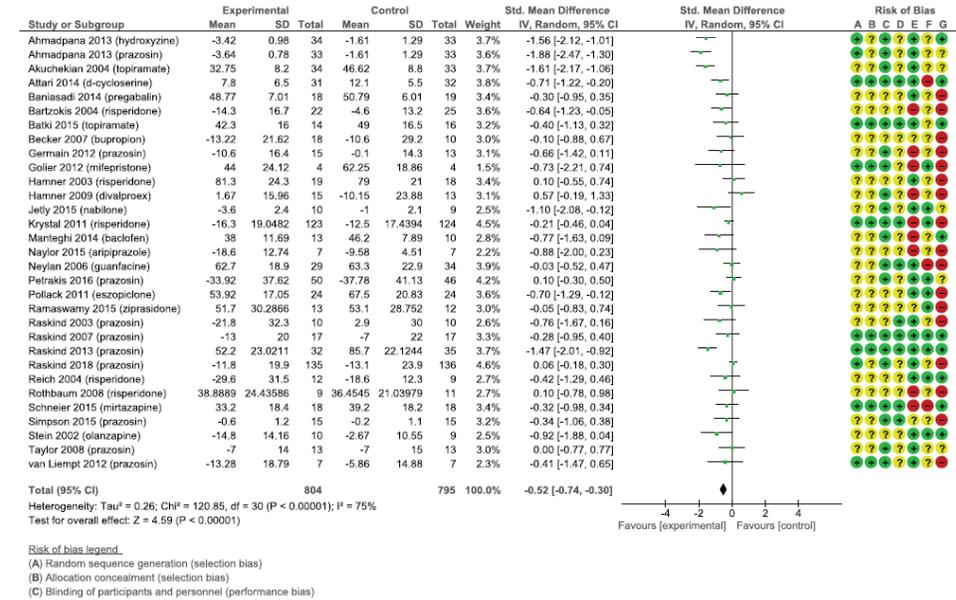
Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches

Mathew D. Hoskins, Jack Bridges, Robert Sinnerton, Anna Nakamura, Jack F. G. Underwood, Alan Slater, Matthew R. D. Lee, Liam Clarke, Catrin Lewis, Neil P. Roberts and Jonathan I. Bisson

Division of Psychological Medicine and Clinical Neuroscience, Cardiff University, Cardiff, UK



Risk of bias legend:
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

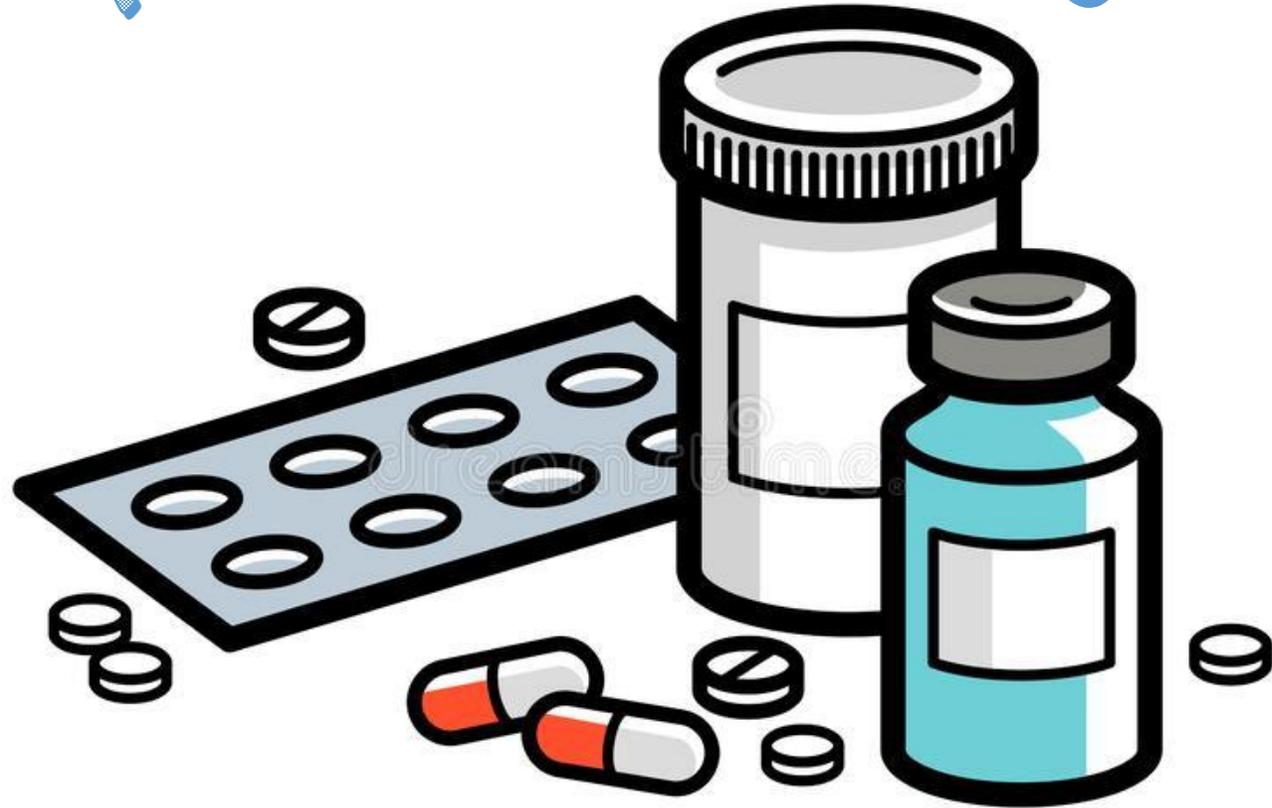


Risk of bias legend:
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

Figure 5. All agents versus placebo augmentation.

Figure 2. Any agent versus placebo.

ANTIDEPRESSEURS



Antidépresseurs



Iproniazide MARSILID®
Phénelzine NARDIL^{ATU}
NARDELZINE^{ATU}
Tranlycypromine PARNATE^{ATU}
TRANLYCYPROMINE^{ATU}
Isocarboxazide MARPLAN^{ATU}

Non sélectifs

Sélégiline EMSAM^{ATU}

IMAO-B

Moclobémide MOCLAMINE®

IMAO-A

Venlafaxine EFFEXOR®
Milnacipran IXEL®
Duloxétine CYMBALTA®
Desvenlafaxine PRISTIQ®
Lévomilnacipran FETZIMA®

IRSNa

Vortioxétine BRINTELLIX®
Vilazodone VIIBRYD®

ATD à activité multimodale (MSS ou APSIR)

Agomélatine VALDOXAN®

Agoniste mélatoninergique

Antagoniste des récepteurs NMDA

Eskétamine SPRAVATO®

Mirtazapine NORSET®
Miansérine MIANSERINE® (ATHYMIL)

Antagonistes α_2 (ANaSS)

« Atypiques »

Tianeptine STABLON®

SSRS & agoniste MOR

Tricycliques (tétracycliques) ou Imipraminiques

Amitriptyline LAROXYL® ELAVIL®
Imipramine TOFRANIL®
Clomipramine ANAFRANIL®
Doxépine QUITAXON®
Dosulépine PROTHIADEN®
Amoxapine DEFANYL®
Trimipramine SURMONTIL®
Maprotiline LUDIOMIL®

IRNa

Réboxétine EDRONAX®

Citalopram SEROPRAM®
Escitalopram SEROPLEX®
Fluoxétine PROZAC®
Paroxétine DEROXAT® DIVARIUS®
Sertraline ZOLOFT®
Fluvoxamine FLOXYFRAL®

ISRS

Antagoniste de la 5HT & inh. de la recapture

Trazodone TRAZOLAN^{ATU}

Synthèse des monoamines (5-HT, NAd, Dopamine)

Désinhibition de la
libération 5HT & NAd

Antagonistes α_2
mirtazapine/miansérine

IMAO
Phénelzine/tranylcypromine

= inhibiteurs de la
dégradation enzymatique

MAO_A

Action multimodale

Tricycliques, antagonistes α_2 ,
vortioxétine, agomélatine, etc

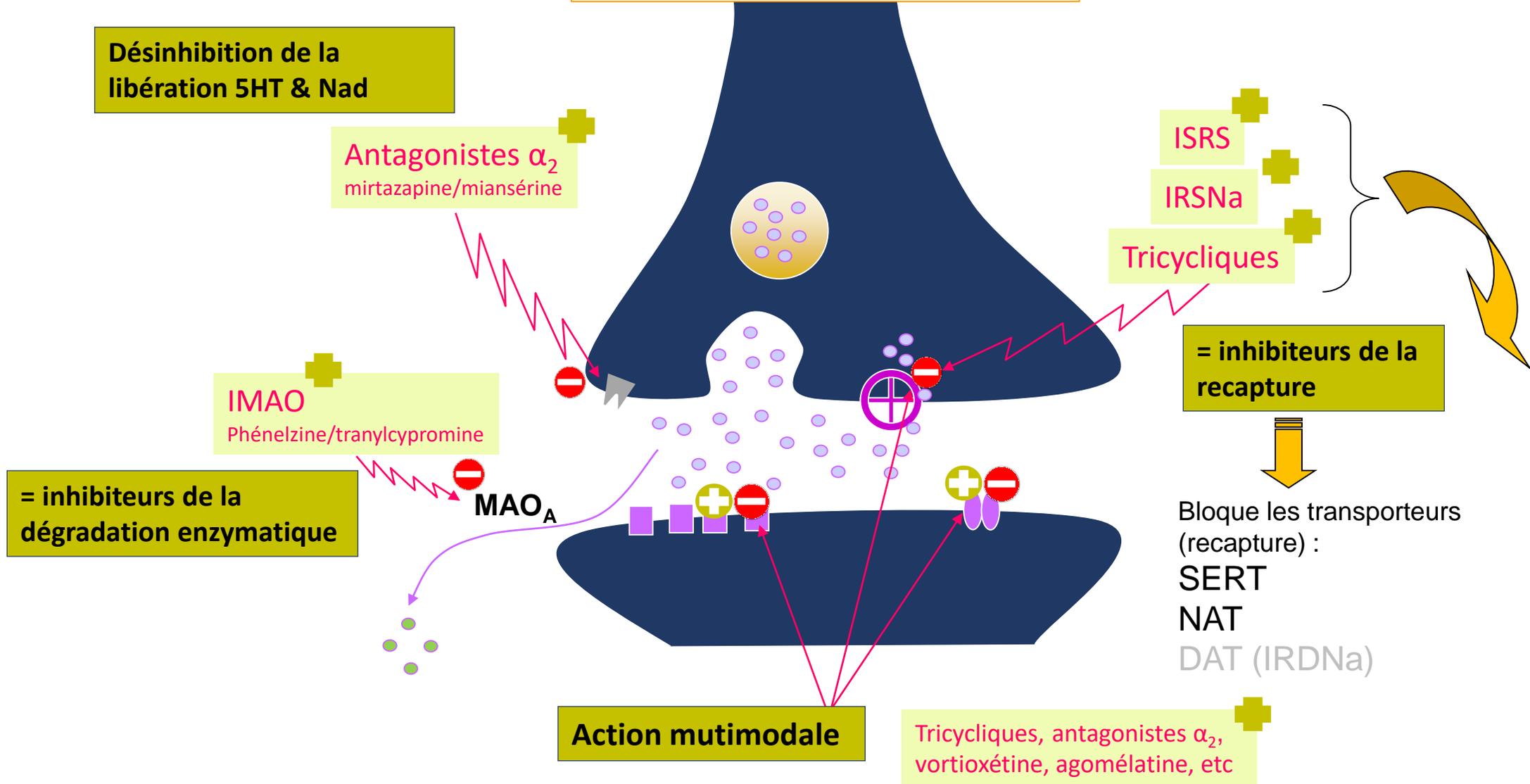
ISRS

IRSNa

Tricycliques

= inhibiteurs de la
recapture

Bloque les transporteurs
(recapture) :
SERT
NAT
DAT (IRDNa)



PTSD & antidépresseurs : quel usage ?

- **Lutter contre la \searrow taux 5-HT** qui :
 - Perturbent fonctionnalité amygdalo-hippocampique
 - \searrow leviers anxiolytiques
 - \nearrow vigilance, impulsivité, intrusions mnésiques
 - **Traitements des comorbidités ?**
 - Dépression
 - Troubles anxieux associés = Phobie/anxiété sociale, TOC, trouble panique, TAG
- ⇒ **IRS = traitement de 1^{ère} intention**

WFSBP#recos_2012

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012; 16: 77–84

informa
healthcare

REVIEW ARTICLE

Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care

BORWIN BANDELOW¹, LEO SHER², ROBERTAS BUNEVICIUS³, ERIC HOLLANDER², SIEGFRIED KASPER⁴, JOSEPH ZOHAR⁵, HANS-JÜRGEN MÖLLER⁶, WFSBP TASK FORCE ON MENTAL DISORDERS IN PRIMARY CARE^a AND WFSBP TASK FORCE ON ANXIETY DISORDERS, OCD AND PTSD^b

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Göttingen, Göttingen, Germany, ²Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, New York City, NY, USA, ³Institute of Psychophysiology and Rehabilitation, Lithuanian University of Health Sciences, Palanga, Lithuania, ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ⁵Division of Psychiatry, Chaim-Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel, and ⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

Table I. Categories of evidence and recommendation grades (Table III gives the categories of evidence for all recommended drugs). For a detailed definition of the evidence and recommendation grades, see [1].

Category of evidence	Description
A	Full evidence from controlled studies
B	Limited positive evidence from controlled studies
C	Evidence from uncontrolled studies or case reports/expert opinion
C1	Uncontrolled studies
C2	Case reports
C3	Based on the opinion of experts in the field or clinical experience
D	Inconsistent results
E	Negative evidence
F	Lack of evidence
Recommendation grade	Based on:
1	Category A evidence <i>and</i> good risk-benefit ratio
2	Category A evidence <i>and</i> moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

Table III. Recommendations for drug treatment of anxiety disorders and OCD. Daily dose in mg (in brackets: categories of evidence and recommendation grade: see Table I.

	Panic disorder	Generalized anxiety disorder	Social anxiety disorder	Obsessive-compulsive disorder	Post-traumatic stress disorder
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)					
Citalopram	20–60 (A; 1)		20–40 (B; 3)		
Escitalopram	10–20 (A; 1)	10–20 (A; 1)	10–20 (A; 1)	10–20 (A; 1)	
Fluoxetine	20–40 (A; 1)		20–40 (D; 5)	20–60 (A; 1)	20–40 (A; 1)
Fluvoxamine	100–300 (A; 1)		100–300 (A; 1)	100–300 (A; 1)	
Paroxetine	20–60 (A; 1)	20–50 (A; 1)	20–50 (A; 1)	20–60 (A; 1)	20–40 (A; 1)
Sertraline	50–150 (A; 1)	50–150 (A; 1)	50–150 (A; 1)	50–200 (A; 1)	50–100 (A; 1)
Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)					
Venlafaxine	75–225 (A; 1)	75–225 (A; 1)	75–225 (A; 1)		75–225 (A; 1)
Duloxetine		60–120 (A; 1)			
Tricyclic Antidepressants					
Amitriptyline					75–200 (B; 3)
Clomipramine	75–250 (A; 2)			75–300 (A; 2)	
Imipramine	75–250 (A; 2)				75–200 (B; 3)
Calcium Channel Modulators					
Pregabalin		150–600 (A; 1)			
Gabapentin			600–3,600 (B; 3)		
MAO Inhibitors					
Phenelzine	45–90 mg (B; 3)		45–90 (A; 2)	45–90 (D; 5)	45–90 (D; 5)
Reversible Inhibitor of Monoaminoxidase A (RIMA)					
Moclobemide			300–600 mg (D; 5)		
Benzodiazepines					
Alprazolam	1.5–8 (A; 2)				
Clonazepam	1–4 (A; 2)		1.5–8 mg (B; 3)		
Diazepam	5–20 (A; 2)	5–15 (A; 2)			
Lorazepam	2–8 (A; 2)	2–8 (A; 2)			
Atypical Antipsychotics					
Quetiapine		50–300 (A; 1)			
Risperidone					0.5–6 (B; 3)
Tricyclic Anxiolytic					
Opipramol	50–150 (B;3)				
Azapirone					
Buspirone		15–60 (D; 5)			
Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NasSA)					
Mirtazapine				30–60 (B; 3)	30–60 (B; 3)
Antihistamine					
Hydroxyzine		37.5–75 (A;2)			

Abbreviations: see text. Not all drugs are currently approved in all countries for these indications; refer to local prescribing information.

		TOC	Trouble panique	Trouble « anxiété sociale »	TAG	SSPT
ISRS	Paroxétine	A/1	A/1	A/1	A/1	A/1
	Citalopram		A/1	B/3		
	Escitalopram	A/1	A/1	A/1	A/1	
	Fluoxétine	A/1	A/1			A/1
	Fluvoxamine	A/1	A/1	A/1		
	Sertraline	A/1	A/1	A/1	A/1	A/1
IRSNa	Venlafaxine		A/1	A/1	A/1	A/1
	Duloxétine				A/1	
Imipraminiques	Clomipramine	A/2	A/2			
	Amitriptyline					B/3
	Imipramine		A/2			B/3
Gabapentinoïdes	Prégabaline				A/1	
	Gabapentine			B/3		
IMAOs	Phénelzine		B/3	A/2		
Benzodiazépines	Alprazolam		A/2			
	Clonazépam		A/2	B/3		
	Diazépam		A/2		A/2	
	Lorazépam		A/2		A/2	
Antipsychotiques	Quétiapine				A/1	
	Rispéridone					B/3
Autres	Mirtazapine	B/3				B/3
	Hydroxyzine				A/2	
	Opipramol		B/3			

Indications « troubles anxieux »

#antidépresseurs Fr/AMM/ANSM

		TOC	Trouble panique (AP / TP)		Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT
			Prévention AP	TP (avec ou ss ag.)			
ISRS	Paroxétine						
	Citalopram						
	Escitalopram						
	Fluoxétine						
	Fluvoxamine						
	Sertraline						
IRSNa	Venlafaxine						
	Duloxétine						
Imipraminiques	Clomipramine						

PTSD & ANTIDEPRESSEURS = tous égaux ?

• **NON**

BJPsych The British Journal of Psychiatry (2020)
216, 125–126. doi: 10.1192/bjp.2020.40

Editorial

Evidence-based prescribing for post-traumatic stress disorder



Jonathan I. Bisson, Amy Baker, William Dekker and Mathew D. Hoskins

Summary

There is strong research evidence to support the pharmacological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) as a second line to trauma-focused psychological interventions. Fluoxetine, paroxetine, sertraline and venlafaxine are the best-evidenced drugs, with lower-level evidence for other medications. It is important that prescribing for PTSD is evidence-based.]

Keywords

PTSD; pharmacotherapy; prescribing algorithm; treatment; evidence-based.

Declaration of interest

None.

Copyright and usage

© The Author 2020.

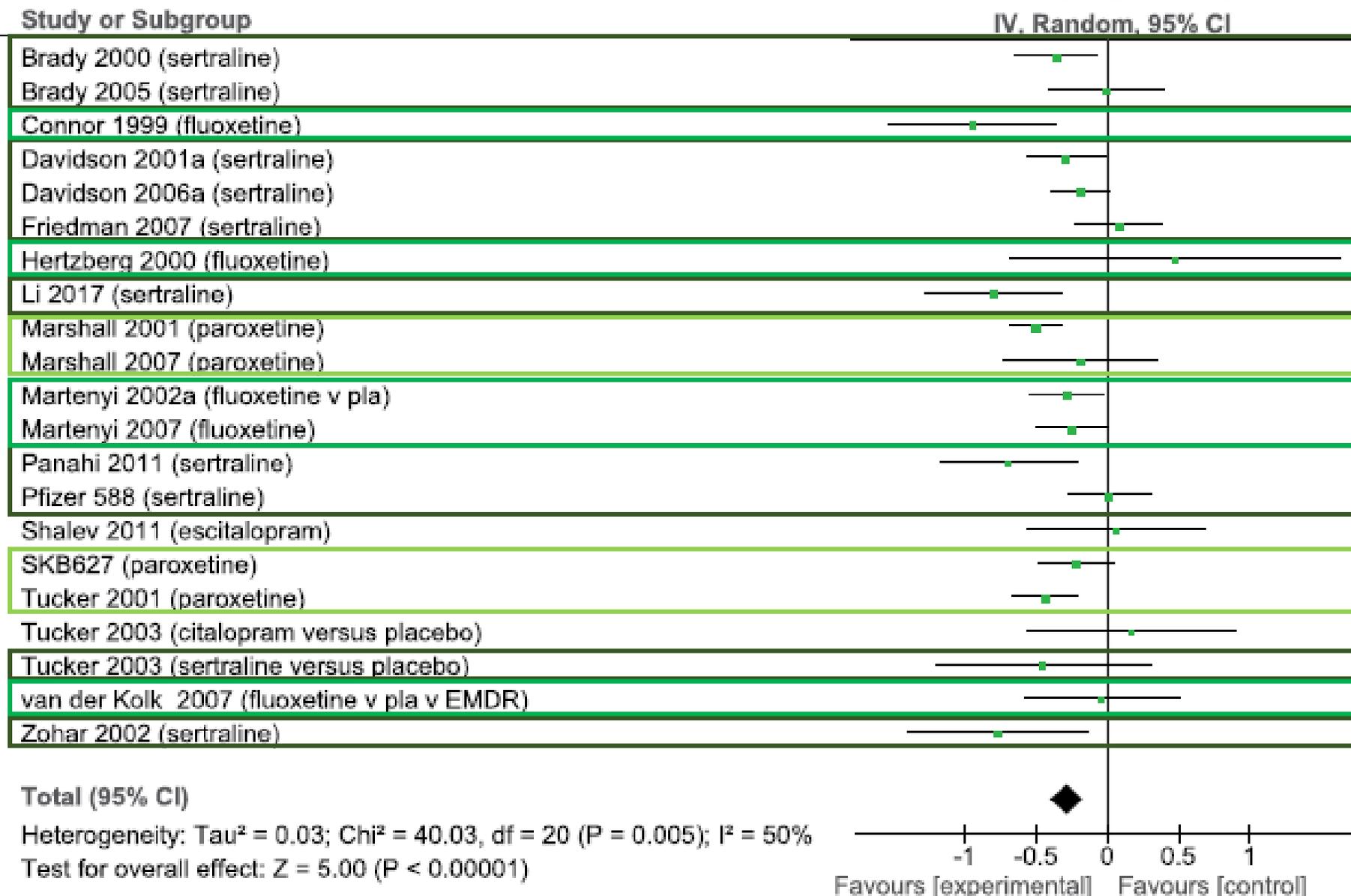
SSRIs versus placebo

Std. Mean Difference
IV, Random, 95% CI

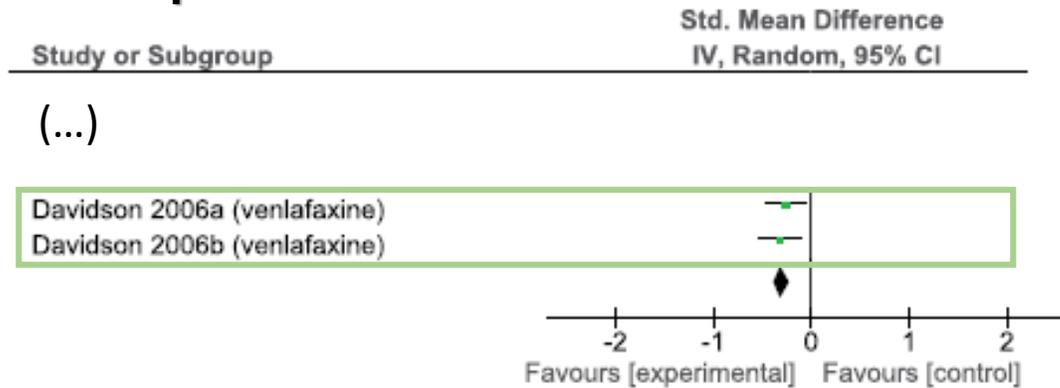
SERT (10 essais)

FLX (5)

PARX (4)



Any agent versus placebo



VLX (2)

Total (95% CI) -0.30 [-0.38, -0.21]

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 70.10, df = 41 (P = 0.003); I² = 42%

Test for overall effect: Z = 6.98 (P < 0.00001)

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Posttraumatic Stress Disorder With Venlafaxine Extended Release

A 6-Month Randomized Controlled Trial

Jonathan Davidson, MD; David Baldwin, DM, FRCPsych; Dan J. Stein, MD; Enrique Kuper, BCETS, FAAETS;
Isma Benattia, MD; Saeed Ahmed, MD; Ron Pedersen, MS; Jeff Musgung, MT

ORIGINAL CONTRIBUTION

Venlafaxine Extended Release in Posttraumatic Stress Disorder

A Sertraline- and Placebo-controlled Study

Jonathan Davidson, MD,* Barbara O. Rothbaum, PhD,† Phebe Tucker, MD,‡
Gregory Asnis, MD§ Isma Benattia, MD,|| and Jeff J. Musgung, MT||

Treatment of Posttraumatic Stress Disorder With Venlafaxine Extended Release

A 6-Month Randomized Controlled Trial

Jonathan Davidson, MD; David Baldwin, DM, FRCPsych; Dan J. Stein, MD; Enrique Kuper, BCETS, FAAETS; Isma Benattia, MD; Saeed Ahmed, MD; Ron Pedersen, MS; Jeff Musgnung, MT

161 patients VLX

Dose quotidienne moyenne VLX ~ 182 mg/j

Visite finale ~ **42% patients recevaient dose ≤ 150 mg/j**

(58% avec dose 225 ou 300mg/j = dose max protocole)

Table 3. Effects of Treatment on Total PTSD and Cluster Scores (LOCF)

Outcome Measure	Venlafaxine ER (n = 161)		Placebo (n = 168)		P Value*
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	
CAPS-SX ₁₇ total score, mean (SD)	81.0 (14.62)	29.2 (26.09)	82.9 (15.50)	38.1 (29.11)	.006
CAPS-SX ₁₇ cluster B (reexperiencing) score, mean (SD)	24.6 (5.93)	8.0 (8.5)	24.9 (6.70)	10.6 (9.97)	.008
CAPS-SX ₁₇ cluster C (avoidance/numbing) score, mean (SD)	31.8 (8.00)	11.5 (11.41)	32.9 (7.71)	15.2 (11.82)	.006
CAPS-SX ₁₇ cluster D (hyperarousal) score, mean (SD)	24.6 (5.71)	9.8 (8.83)	25.1 (5.68)	12.2 (9.73)	.06

Fort effet placebo retrouvé dans les essais de traitement du PTSD

Ici : participants sous VLX = réd° moy de 64 % symptômes PTSD versus réd° moy 54 % sous placebo

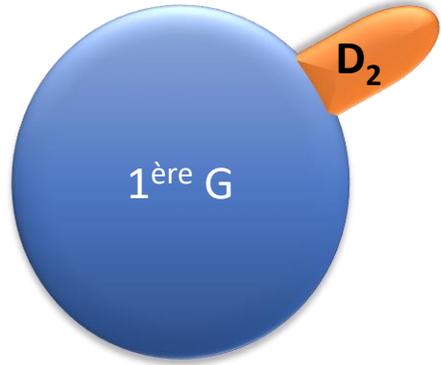
Venlafaxine & PTSD

- **Schéma « pharmacologique » séquentiel**
 - ISRS à 75-150 mg/j
 - IRSNa à 225-350 mg/j
- **Place de l'effet IRNa dans le PTSD**
 - Non démontré (bénéfice htes doses versus faibles doses)
 - Effet « noradrénergique » versus stratégie de lutte contre ↗
taux/activité Na-ergique ($\alpha + \beta$ bloquants / PTSD) ??

ANTIPSYCHOTIQUES



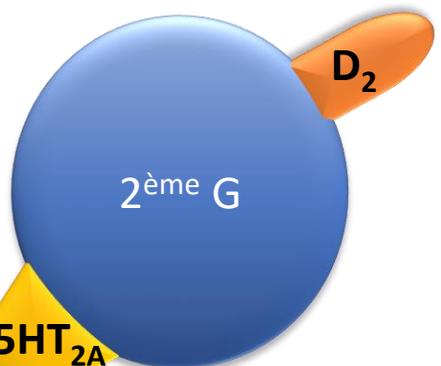
Profils réceptoriels – « activité »



Neuroleptiques « classiques » ou « typiques »

1^{ère} génération

Caractère typique
= blocage D₂

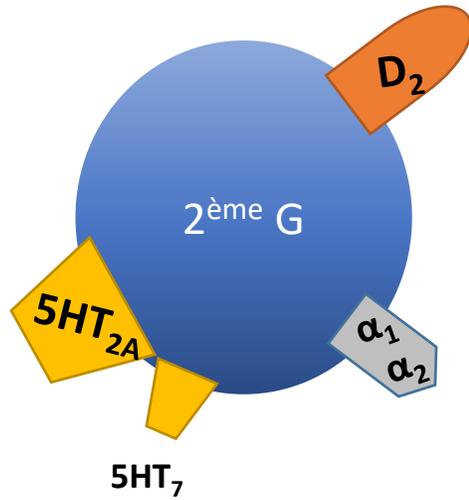


Antipsychotiques « atypiques »

2^{ème} génération

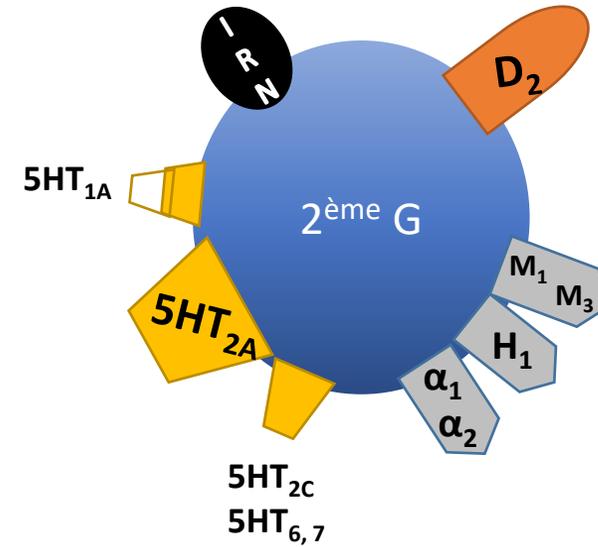
Caractère atypique
= blocage D₂/5HT_{2A}

Atypique « simple »



Risperidone

Atypique « MARTA »



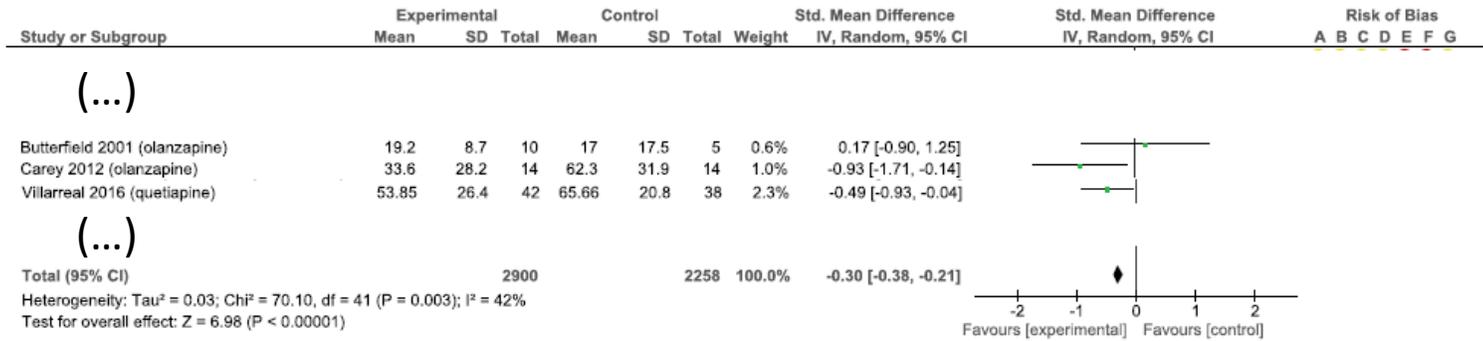
Quétiapine

PTSD & antipsychotiques : quel usage ?

- **Lutter contre l'↑ taux Dm** qui :
 - Interfèrent avec le conditionnement de la peur / système mésolimbique
 - **Traitements des comorbidités ?**
 - Symptômes psychotiques (→ 1/3 cas PTSD) / schizophrénie
- ⇒ **APA traitements de « 2^{nde} » intention... évocation « si résistance »**
MAIS = de 1^{ère} intention / aug° si symptômes psychotiques (et SCHZ...)

		TOC	Trouble panique	Trouble « anxiété sociale »	TAG	SSPT
ISRS	Paroxétine	A/1	A/1	A/1	A/1	A/1
	Citalopram		A/1	B/3		
	Escitalopram	A/1	A/1	A/1	A/1	
	Fluoxétine	A/1	A/1			A/1
	Fluvoxamine	A/1	A/1	A/1		
	Sertraline	A/1	A/1	A/1	A/1	A/1
IRSNa	Venlafaxine		A/1	A/1	A/1	A/1
	Duloxétine				A/1	
Imipraminiques	Clomipramine	A/2	A/2			
	Amitriptyline					B/3
	Imipramine		A/2			B/3
Gabapentinoïdes	Prégabaline				A/1	
	Gabapentine			B/3		
IMAOs	Phénelzine		B/3	A/2		
Benzodiazépines	Alprazolam		A/2			
	Clonazépam		A/2	B/3		
	Diazépam		A/2		A/2	
	Lorazépam		A/2		A/2	
Antipsychotiques	Quétiapine				A/1	
	Risperidone					B/3
Autres	Mirtazapine	B/3				B/3
	Hydroxyzine				A/2	
	Opipramol		B/3			

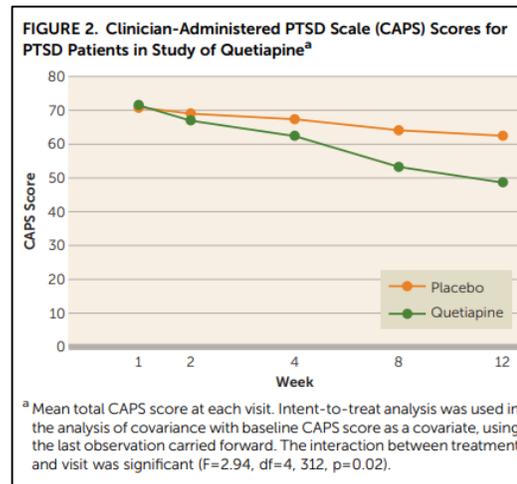
Any agent versus placebo



Antipsychotiques en monothérapie
peu évalués = résultats mitigés /
« faibles poids »

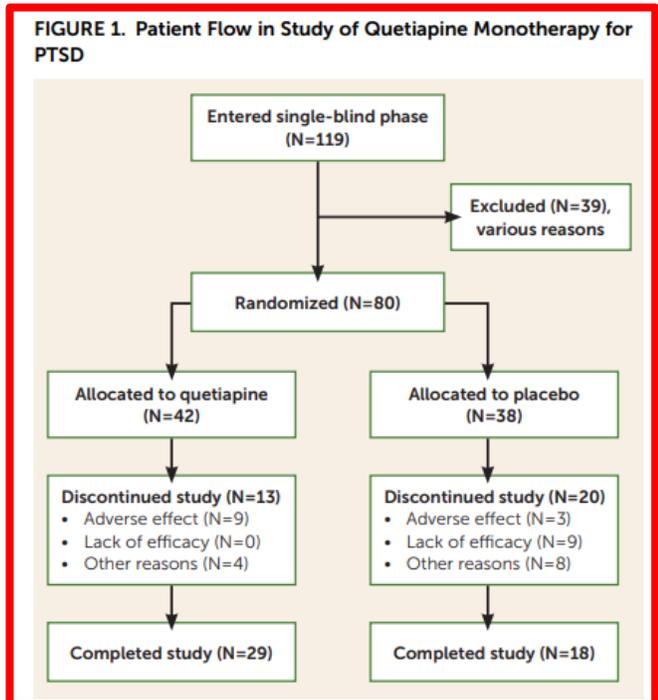
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

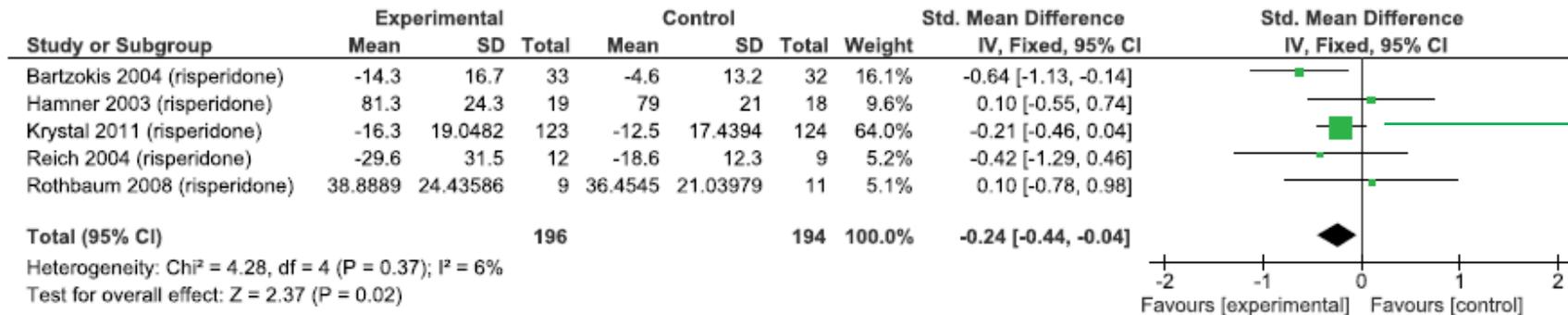


Quétiapine monothérapie
= seul antipsychotique avec preuve
d'efficacité monothérapie

MAIS



Risperidone & autres antipsychotiques (augmentation) versus placebo

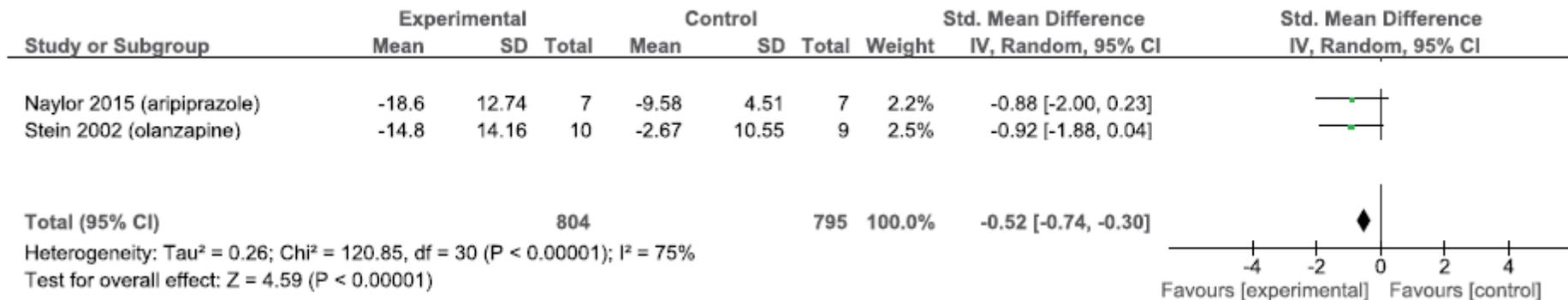
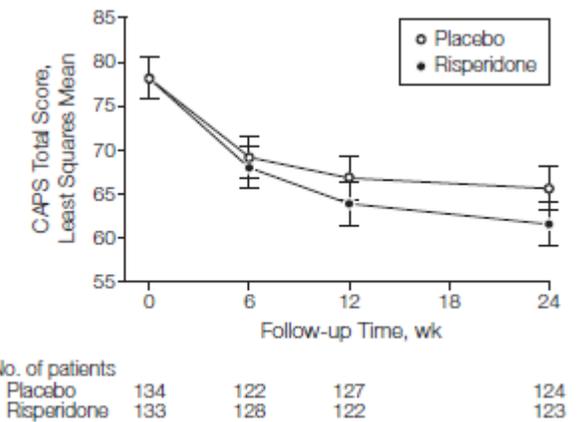


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Krystal JH et al. JAMA. 2011

Adjunctive Risperidone Treatment for Antidepressant-Resistant Symptoms of Chronic Military Service-Related PTSD
 A Randomized Trial



Recos antipsychotiques « fondées sur les preuves »

- **Recos NICE et ISTSS recommandent les APA en 2^{ème} intention**
 - NICE ne fait **pas de distinction entre les antipsychotiques**
 - ISTSS recommande la **quétiapine monothérapie**

 - Lire entre les lignes (de recos) ;
 - **QUETIAPINE : 1 seule étude positive (n = 80)**
 - **RISPERIDONE : 5 études sur l'augmentation de la rispéridone (n = 390) ont été méta-analysés**
- ⇒ **petit effet > 0 par rapport à l'augmentation par placebo**

Antipsychotiques & PTSD ... quels effets ?

- Anti-dopaminergiques ?

= probablement, mais effet quétiapine... ?

- Sérotoninergiques ?

= leviers favorables

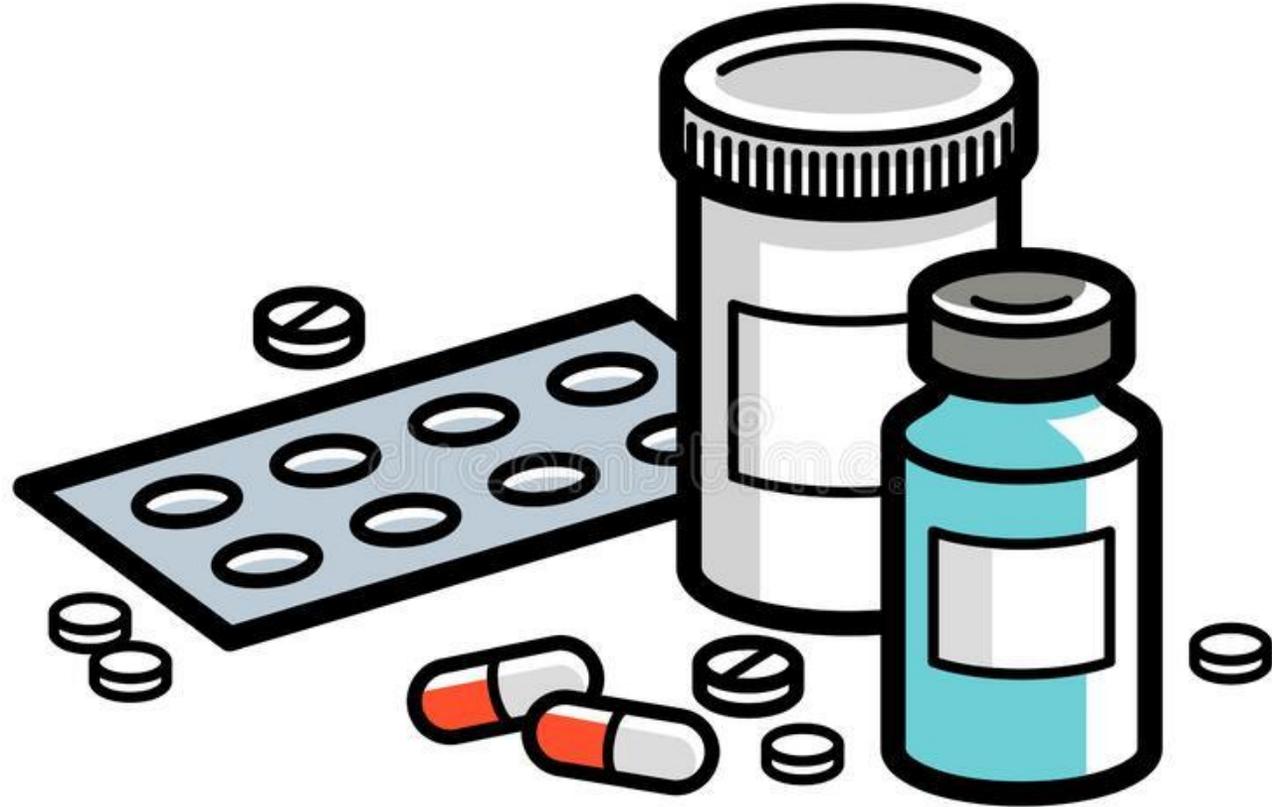
- RISP : Antagonismes 5-HT_{2A} ; 5-HT_{2C} ; 5-HT₇
- QUET (norQUET) : Agonisme partiel 5-HT_{1A}

- Anti-noradrénergiques ?

- RISP & QUET : Antago α_{1A}
- Mais QUET IRNa...

R. 5-HT	↗ 5-HT
5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT _{2B} 5HT ₄	Agonisme
5HT _{2A} 5HT _{2C} 5HT ₃ 5HT ₆ 5HT ₇	Antagonisme

ANXIOLYTIQUES



BENZOS & PTSD

Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis

JEFFREY GUINA, MD
SARAH R. ROSSETTER, MD
BETHANY J. DeRHODES, MD
RAMZI W. NAHHAS, PhD
RANDON S. WELTON, MD

TABLE 3. Summary of Outcomes of Reviewed Studies of Benzodiazepines in PTSD

	<i>Randomized- controlled Trials</i>		<i>Nonrandomized Clinical Trials</i>	<i>Observational Studies</i>	<i>Level of Evidence</i>
	<i>Double- blind</i>	<i>Other</i>			
Efficacy	1	1	0	0	D*
Anxiety, short term	1	0	0	0	D*
Sleep, short term	0	1	0	0	D*
PTSD core symptoms	0	0	0	0	D†
Long term	0	0	0	0	D†
Inefficacy	2	2	2	12	A‡
Overall severity	2	1	1	10	A‡
Startle reflex	1	0	1	1	B
Psychotherapy outcomes	1	0	0	2	B
Depression	1	0	1	0	B
Overall well-being	1	0	0	0	B
Sleep	0	2	0	0	C
Nightmares	0	1	0	0	C
Anxiety	0	0	1	1	C
Aggression	0	0	0	2	C
Substance use	0	0	0	1	C
Social functioning	0	0	0	1	C
Worsened outcomes	1	1	1	10	B
Overall severity	1	1	1	9	B
Psychotherapy outcomes	1	0	0	2	B
Depression	0	0	1	0	C
Aggression	0	0	0	2	C
Substance use	0	0	0	1	C
Anxiety	0	0	0	1	C

Guina J, Rossetter SR, DeRHODES BJ, Nahhas RW, Welton RS.
Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis.
J Psychiatr Pract. 2015;21(4):281-303.

BENZOS & PTSD

- Peu d'études BZD monoTh versus placebo
= Braun, 1991 (alprazolam < 0 / sympt. PTSD)
- Pas d'étude en stratégie d'augmentation
- Alternatives ?
 - Buspirone : essai en ouvert dans les années 90
 - Hydroxyzine : petite étude unique, mais versant sommeil
 - Etifoxine : ∅

BZD & PTSD : un (réel) danger ?

- **Dysfonctionnement cognitif + la désinhibition / effets paradoxaux / comportements agressifs & patients#PTSD**

⇒ Chez vétérans BZD + ht niveau d'agressivité base = + risques ↗° comportements agressifs au fil du temps

- **Potentiel d'abus, dépendance & réactions sevrage**

⇒ Si déjà abus de substance ↗ risque d'effets indésirables sous BZD, dont surdosage potentiellement léthal

- **BZD contreproductive sur évolution psychotrauma** car peuvent

- Interférer avec l'extinction du conditionnement de la peur
- Potentialiser les manifestations de peur
- Avec hautes poso diurnes & demi-vie longue : ↘^{er} traitement optimal des comportements appris (/TCC) issus de la psychothérapie

⇒ Retard de récupération après un traumatisme

Patients déjà sous BZD ?

- **Patients souffrant de PTSD et déjà sous BZD**

- **Rapport « B/R »** traitement améliore réellement le fonctionnement du patient ? = ou s'il existe des effets iatrogènes (parfois subtils), sur l'évolution clinique.
- **Maintien à court terme = svt la règle** (« faute de mieux » + éviter sevrage)
- **A distance** (quand ? qq semaines & dbt efficacité tt alternatif = IRS par ex + avancement psychothérap), veillez à ce que BZD :
 - Ne soit pas ↗ (automédication)
 - Ne diffère pas / complique pas l'engagement psychothérapeutique + alternatives pharmacothérapeutiques ...

α et β -bloquants



α -bloquant = prazosine

- Principe = blocage de l'hyperadrénergic centrale
⇒ reliée dans le PTSD à l'émergence des cauchemars traumatiques
- En pratique :
 - MINIPRESS® : 1 et 5mg séc.
= poso 0,5 → 20mg/j
 - ALPRESS® : 2,5 et 5mg (non séc)
= poso 2,5 → 20mg/j (poso max AMM#HTA)

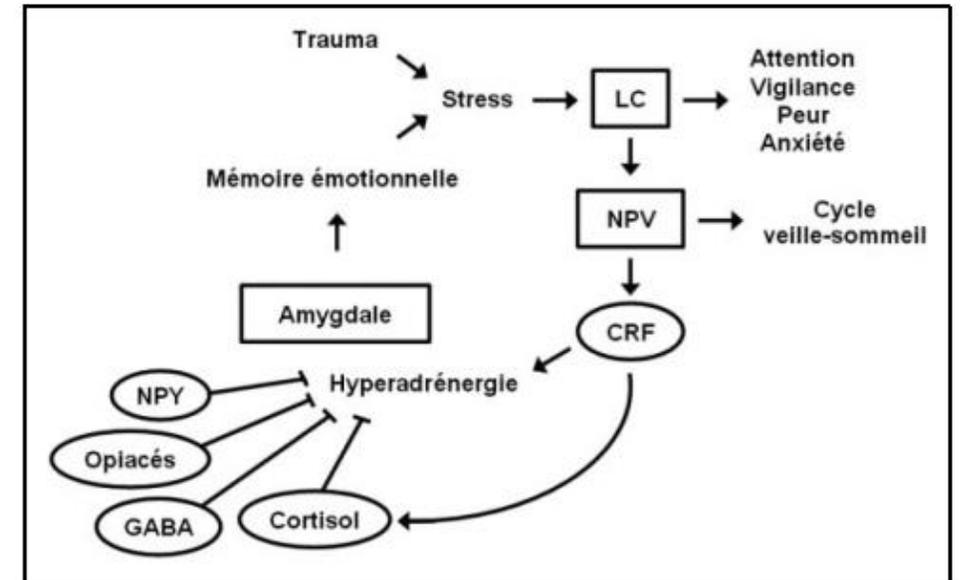


Figure 1. Neurobiologie du trauma dans un modèle de stress

ALPRESS® 2.5mg au coucher + vérification si HTO et TA le lendemain matin = qsp 2-3jrs (pour habitude tensionnelle), puis passage à ALPRESS 2.5mg à 18h et inflation poso de 2,5mg/semaine ensuite avec poursuite surv TA / HTO à l'aug° de palier



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 8, 2018

VOL. 378 NO. 6

Trial of Prazosin for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans

M.A. Raskind, E.R. Peskind, B. Chow, C. Harris,* A. Davis-Karim, H.A. Holmes, K.L. Hart, M. McFall, T.A. Mellman,
C. Reist,

CONCLUSIONS

In this trial involving military veterans who had chronic PTSD, prazosin did not alleviate distressing dreams or improve sleep quality. |

CNS Spectrums

www.cambridge.org/cns

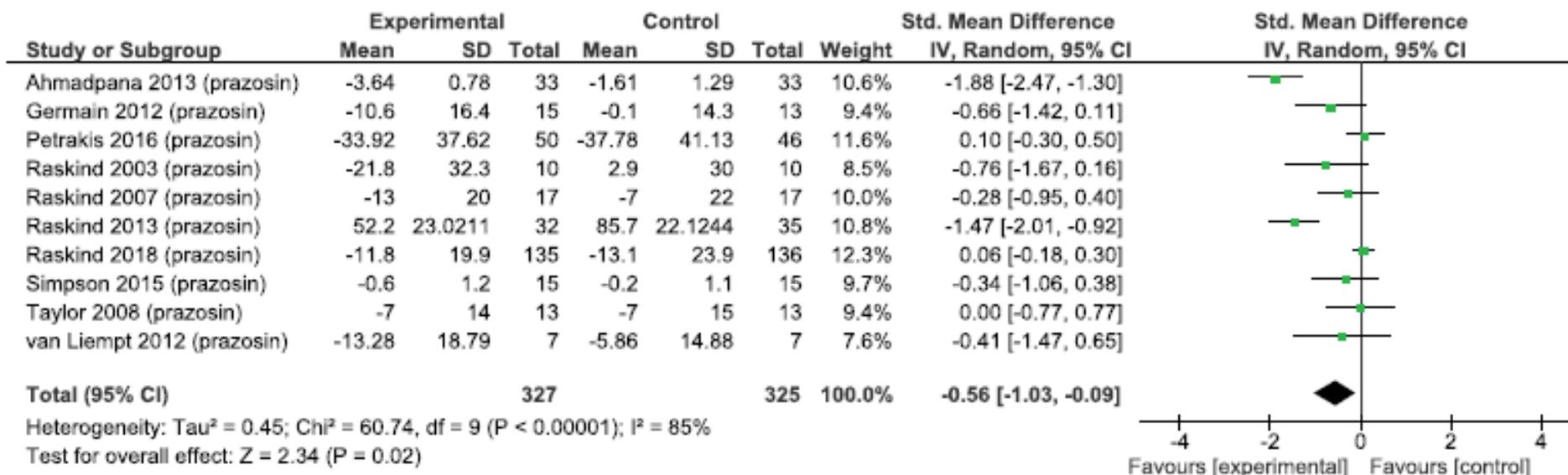
Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis

Christopher Reist^{1,2,3} , Elani Streja^{1,2,4}, Cynthia Crystal Tang⁴, Bryan Shapiro^{1,2}, Jim Mintz^{5,6} and Michael Hollifield¹

Conclusions. Despite the results of a recent, large randomized study, pooled effect estimates show that prazosin has a statistically significant benefit on PTSD symptoms and sleep disturbances. Limitations that should be considered include heterogeneity of study design and study populations as well as the small number of studies conducted and included in this meta-analysis.

Raskind MA, Peskind ER, Chow B, et al. Trial of Prazosin for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans. N Engl J Med. 2018;378(6):507-517.

Reist C, Streja E, Tang CC, Shapiro B, Mintz J, Hollifield M. Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis CNS Spectr. 2020;1-7.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figure 7. Prazosin versus placebo augmentation.

α -bloquant = alternatives ? (moins passage BHE prazosine)

- **Doxazosine :**

- Faible niveau de validation**

Mais meilleure alternative versus prazosine

⇒ En pratique :

- ALPRESS® 2.5MG = DOXAZOSINE® LP4MG (ZOXAN®)
- ALPRESS® 5MG = DOXAZOSINE® LP8MG

(aug° palier 4mg et év° 16, voire 24mg/j)

- **Térazosine (DYSALFA®/HYTRINE®)**

- Très faible niveau de validation**

Mais meilleure alternative versus prazosine

⇒ En pratique :

- ALPRESS 2.5MG = DOXAZOSINE LP4MG
- ALPRESS 5MG = DOXAZOSINE LP8MG

(aug° palier 4mg et év° 16, voire 24mg/j)

Calegario VC et al. Treating nightmares in PTSD with doxazosin: a report of three cases. *Braz J Psychiatry*. 2019;41(2):189-190

Back SE et al. Doxazosin for the treatment of co-occurring PTSD and alcohol use disorder: Design and methodology of a randomized controlled trial in military veterans. *Contemp Clin Trials*. 2018;73:8-15. Richards A, Inslicht S, Ruoff LM, Metzler TJ et al. An Open-Label Study of Doxazosin Extended-Release for PTSD: Findings and Recommendations for Future Research on Doxazosin. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(1):67-73.

Smith C, Koola MM. Evidence for Using Doxazosin in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatr Ann*. 2016;46(9):553-555.

Roepke S et al. Doxazosin, an α -1-adrenergic-receptor Antagonist, for Nightmares in Patients with Posttraumatic Stress Disorder and/or Borderline Personality Disorder: a Chart Review. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(1):26-31

Rodgman C et al. Doxazosin XL reduces symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans with PTSD: a pilot clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):e561-5.

Salviati M et al. On the role of noradrenergic system in PTSD and related sleep disturbances. The use of terazosin in PTSD related nightmares: a case report. *Clin Ter*. 2013;164(2):133-7.

Nirmalani-Gandhy A et al. Terazosin for the treatment of trauma-related nightmares: a report of 4 cases. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(3):109-11.

Detweiler MB et al. Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder Nightmares at a Veterans Affairs Medical Center. *J Clin Med*. 2016 ;5(12):117.

β -bloquant = propranolol

- Plusieurs façons de voir les choses :
 - Rationnel pharmaco « élémentaire » (isolé) : **visée anxiolytique**, dans cxe excluant le recours aux BZD
 - Rationnel pharmaco « intégratif » en **élément d'adjonction pour la psychothérapie** (méthode décrite par Alain Brunet – AJP2018)
 - Empêcher/limiter/diminuer la reconsolidation mnésique
 - Canalisation de l'expression somatique dans la reviviscence traumatique

Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial

Alain Brunet, Ph.D., Daniel Saumier, Ph.D., Aihua Liu, Ph.D., David L. Streiner, Ph.D., Jacques Tremblay, M.D., Roger K. Pitman, M.D.

Objective: The authors assessed the efficacy of trauma memory reactivation performed under the influence of propranolol, a noradrenergic beta-receptor blocker, as a putative reconsolidation blocker, in reducing symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD).

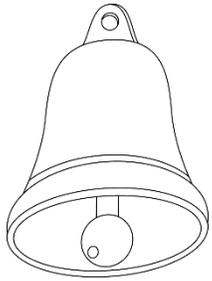
Method: This was a 6-week, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial in 60 adults diagnosed with long-standing PTSD. Propranolol or placebo was administered 90 minutes before a brief memory reactivation session, once a week for 6 consecutive weeks. The hypothesis predicted a significant treatment effect of trauma reactivation with propranolol compared with trauma reactivation with placebo in reducing PTSD symptoms on both the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) and the patient-rated PTSD Checklist-Specific (PCL-S) in an intention-to-treat analysis.

Results: The estimated group difference in posttreatment CAPS score, adjusted for pretreatment values (analysis of covariance), was a statistically significant 11.50. The within-group pre- to posttreatment effect sizes (Cohen's *d*) were 1.76 for propranolol and 1.25 for placebo. For the PCL-S, the mixed linear model's estimated time-by-group interaction yielded an average decrease of 2.43 points per week, for a total significant difference of 14.58 points above that of placebo. The pre- to posttreatment effect sizes were 2.74 for propranolol and 0.55 for placebo. Per protocol analyses for both outcomes yielded similar significant results.

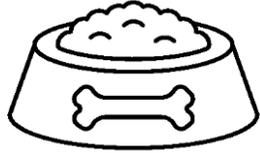
Conclusions: Pre-reactivation propranolol, a treatment protocol suggested by reconsolidation theory, appears to be a novel and efficacious treatment for PTSD. Replication studies using a long-term follow-up in various trauma populations are required.

AJP in Advance (doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17050481)

Brunet A et al. Am J Psychiatry. 2018;175(5):427-433.



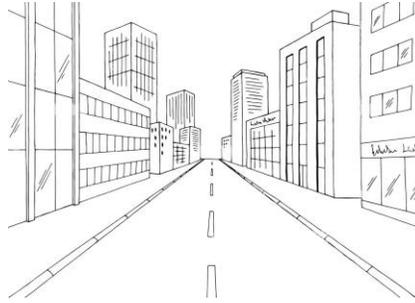
SC



SI



RI



SC



SI



RI

Deng et al. *Translational Psychiatry* (2020)10:345
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01023-w>

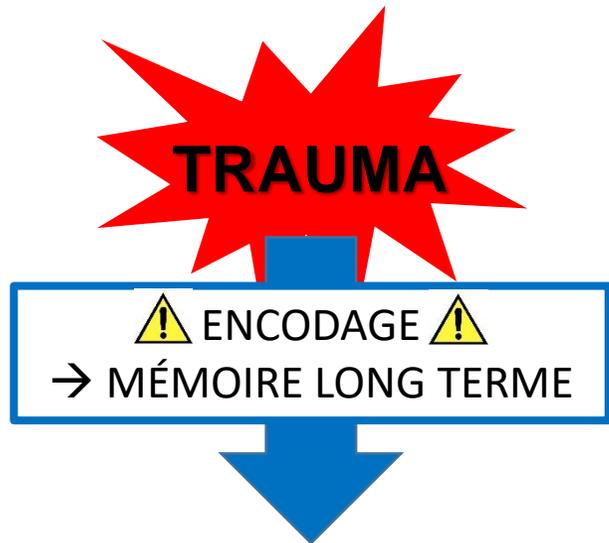
Translational Psychiatry

ARTICLE

Open Access

Propranolol-induced inhibition of unconditioned stimulus-reactivated fear memory prevents the return of fear in humans

Jiahui Deng¹, Le Shi¹, Kai Yuan¹, Ping Yao², Sijing Chen³, Jianyu Que¹, Yimiao Gong¹, Yanping Bao⁴, Jie Shi⁴, Ying Han⁴, Hongqiang Sun¹ and Lin Lu^{1,4,5}



CONSOLIDATION

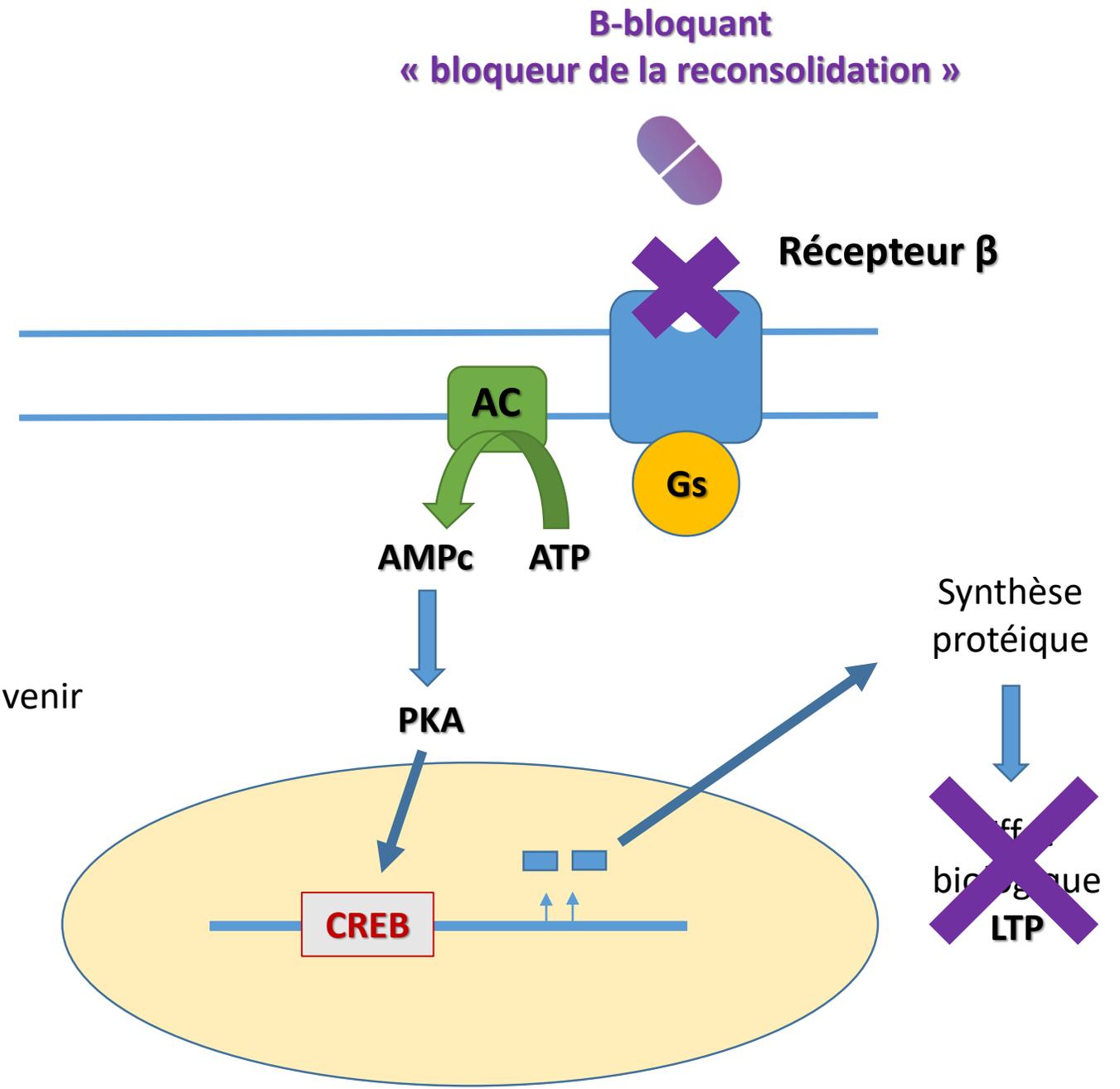
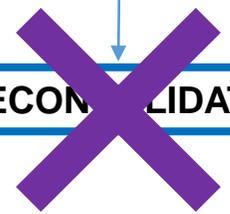
Mémoire court
→ long terme

RECUPERATION

Remémoration : souvenir instable & labile

RECONSOLIDATION

Implique la LTP et la synthèse protéique



CREB = cAMP-responsive element binding protein

β -bloquant = propranolol

- Mais propranolol = lutte contre l'expression physiologique périphérique du stress
 - **Tremblements**, en particulier essentiels (usage musicien pour tremblements liés au stress, etc)
 - **Manifestations fonctionnelles cardiaques** à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires (étudiants, orateurs, etc)
- ⇒ **Limite également l'expression corporelle du stress en situation de réactivation traumatique**

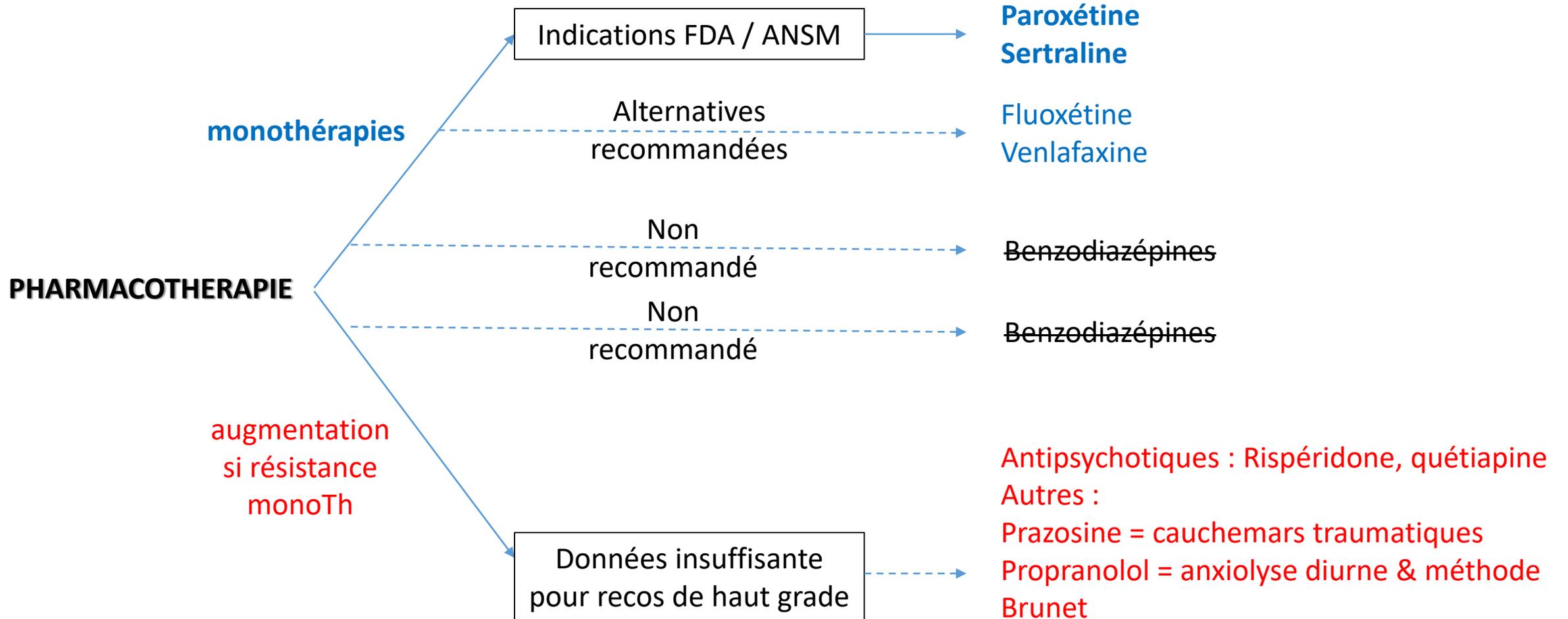
β-bloquant = propranolol

En pratique :

(propranolol : voir prioritairement les contre-indications : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ; inclure en plus la connaissance tensionnelle de base du patient et évaluation de la réponse tensionnelle après les 1^{ères} doses)

- Peu de protocolisation proposées dans la littérature
- **Vaiva et al., 2003 : monothérapie de 40 mg de propranolol 3x/j pdt 7 jours**, puis réduction posologique progressive de 8 à 12 jours (avec une baisse de 40 mg tous les 4 jours)
- Méthode Brunet (à adapter) : 0,67mg/kg en LI + 1mg/kg en LP

PTSD : ON TRAITE COMMENT ?



Merci 😊

&

? 😊

