

Année 2019/2020

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Mériadec PIERRE-LE SEAC'H

Né le 11 Février 1983 à Nantes (44)

LE BLOCAGE DE LA RECONSOLIDATION MNESIQUE PAR LE PROPRANOLOL : IMPACT SUR LE SYNDROME DE REPETITION DANS LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE DE L'ADULTE

Présentée et soutenue publiquement le **15 octobre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury: Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury:

Professeur Wissam EL-HAGE, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Bénédicte GOHIER, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Angers

Docteur Coralie LANGLET, Psychiatrie, PH, EPSM Georges Daumézon – Fleury-les-Aubrais

Docteur Belkacem LATROUS, Psychiatrie, PH, EPSM Georges Daumézon – Fleury-les-Aubrais

Directrice de thèse : Docteur Laurine EGRETEAU, Psychiatrie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Résumé

Introduction : Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) peut être considéré comme l'acquisition et la consolidation d'une mémoire traumatique (MT). Elle se manifeste par le syndrome de répétition (SR), noyau central du TSPT. Des études récentes ont montré que la récupération d'un souvenir consolidé lui confère quelques heures une forme active, où il est sensible à l'interférence. Pour perdurer il doit être reconsolidé. Le propranolol pourrait altérer la reconsolidation de la composante émotionnelle du souvenir au cœur de la MT. Notre étude porte sur l'impact d'un protocole de blocage de la reconsolidation par le propranolol, la Thérapie de la Reconsolidation™ (TRC), visant à enrayer la MT. Nous faisons l'hypothèse que la TRC ait une efficacité supérieure sur le SR par rapport aux critères C, D et E du TSPT.

Matériel et méthode : 18 patients souffrants de TSPT ont été inclus dans une étude descriptive, rétrospective au Centre Régional de Psychotraumatologie de Tours. S'agissant d'une série de cas cliniques, nous n'avons pas de groupe contrôle. L'étude consistait à comparer l'évolution du critère B du DSM-5 entre le début et la fin d'une TRC, au travers de la PCL-5 par rapport aux critères C, D et E du TSPT.

Résultats : Une analyse préliminaire a montré que les patients se sont significativement améliorés sur la globalité de la PCL-5 et spécifiquement sur le SR. Notre analyse principale a confirmé une amélioration significativement supérieure du critère B de la PCL-5 comparé aux critères C, D et E. L'amélioration moyenne était de - 47,5 % du score globale du cluster B sur la PCL-5.

Conclusion : La TRC permettrait une amélioration globale sur les symptômes du TSPT et particulièrement sur le SR, qui se trouve au centre de la pathologie. Les recherches doivent se poursuivre dans ce domaine pour offrir aux patients un plus large éventail d'options thérapeutiques efficaces.

Discussion : La TRC remanie la MT par une modulation de sa reconsolidation et altère sa composante émotionnelle. Le SR étant le noyau du trouble, son altération par la TRC est susceptible d'entraîner une diminution des autres symptômes du TSPT.

Mots clés : Trouble de stress post-traumatique, Reconsolidation, Blocage de la reconsolidation mnésique par le propranolol, Thérapie de la Reconsolidation™, Syndrome de répétition, Mémoire traumatique.

Abstract

Introduction: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) can be considered to be the acquisition and consolidation of a traumatic memory (TM). It is manifested by the intrusion symptoms (IS), the central core of PTSD. Recent studies have shown that the recovery of a consolidated memory changes it to an active form for a few hours, where it is sensitive to interference. To last it must be reconsolidated. Propranolol could decrease the reconsolidation of the emotional component of memory in TM. Our study focuses on the impact of a protocol of reconsolidation impairment with propranolol: The Reconsolidation Therapy TM(RT), which alter TM. We hypothesize that RT has superior efficacy on IS compared with PTSD criteria C, D, and E.

Method: 18 patients with PTSD were included in a descriptive, retrospective study at the Centre Régional de Psychotraumatologie in Tours. As this is a series of clinical cases, we do not have a control group. The study consisted in comparing, during a RC, the evolution of criterion B of DSM-5 through PCL-5 with the other PTSD symptom groups.

Results: A preliminary analysis showed that patients significantly improved on PCL-5 as a whole and specifically on IS. Our main analysis confirmed a significantly higher improvement in PCL-5 criterion B compared to criteria C, D and E. The mean improvement was -47.5% of the overall PCL-5 cluster B score.

Conclusion: RC would allow for an overall improvement in PTSD symptoms and particularly in IS, which is at the center of the pathology. Further research is needed in this area to provide patients with a wider range of effective treatment options.

Discussion: RT acts on TM by modulating its reconsolidation and alters its emotional component. Alteration of the IS, the core of the disorder, by RT is likely to result in a decrease in other PTSD symptoms.

Keywords: Post traumatic stress disorder, Reconsolidation, Traumatic memory reconsolidation impairment with propranolol, Reconsolidation Therapy TM, Intrusion symptoms, Traumatic memory

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET DonatienSoins palliatifs
POTIER AlainMédecine Générale
ROBERT JeanMédecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY CatherineAnglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER AlexandraMédecine interne
BARBIER LouiseChirurgie digestive
BINET AurélienChirurgie infantile
BRUNAUT PaulPsychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE AgnèsBiostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY NicolasCardiologie
DENIS FrédéricOdontologie
DOMELIER Anne-SophieBactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR DianeBiophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF LaureHépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS GéraldinePédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-MarieAnatomie et cytologie pathologiques
GATAULT PhilippeNéphrologie
GOUILLEUX ValérieImmunologie
GUILLON-GRAMMATICO LeslieEpidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIULLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur Vincent CAMUS

Professeur des Universités en Psychiatrie à la Faculté de Médecine de Tours

CHRU de Tours

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez recevoir toute ma reconnaissance pour l'enseignement que vous m'avez apporté et votre investissement dans la formation des étudiants en médecine.

A Monsieur le Professeur Wissam El-Hage

Professeur des Universités en Psychiatrie à la Faculté de Médecine de Tours

CHRU de Tours

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Recevez toute ma gratitude et mes sincères remerciements pour les connaissances que vous m'avez transmises. J'ai eu le grand privilège de réaliser un stage au Centre Régional de Psychotraumatologie, un tournant dans mon internat et dans ma conception de notre spécialité.

A Madame le Professeur Bénédicte GOHIER

Professeur des Universités en Psychiatrie à la Faculté de Médecine d'Angers

CHU d'Angers

Je vous suis très reconnaissant de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Coralie LANGLET

Praticien Hospitalier

EPSM Georges Daumézou

C'est un grand honneur que tu aies accepté de siéger dans ce jury. Je te remercie pour tout le savoir que tu as su me transmettre alors que j'étais en stage à l'UHSA. Tes grandes qualités professionnelles et humaines ont été pour moi source d'inspiration.

A Monsieur le Docteur Belkacem LATROUS

Praticien Hospitalier

EPSM Georges Daumézon

Je suis honoré de te compter parmi le jury qui va évaluer ce travail. Je garde un souvenir intense de mon second semestre d'internat à tes côtés. Reçois mes sincères remerciements pour ce que tu m'as apporté. You made Chaslin great again.

A ma Directrice de thèse

Madame le Docteur Laurine EGRETEAU

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Tours

Tu m'as accompagné tout au long de la réalisation de ce travail. Je n'aurais pu espérer meilleure directrice de thèse. Je te remercie infiniment de toutes les connaissances que tu m'as transmises et pour l'exemple que tu représentes. C'est aujourd'hui un très grand honneur de te savoir dans le jury.

Remerciements pour l'aide apportée dans la réalisation de ce travail

A Monsieur le Professeur Alain Brunet, recevez toute ma reconnaissance pour le savoir et l'inspiration que vous m'avez transmis.

A toute l'équipe du Centre Régional de Psychotraumatologie dont Claudie, Héloïse Marie-Charlotte, Sarah, Stéphanie, Valérie.

Au service de Santé Publique du CHRU de Tours et principalement Sara.

Aux Docteurs Lapujoulade et Collomp m'ayant permis de concilier stage clinique et travail universitaire. Mais aussi à toute l'équipe du centre Paul Cézanne.

Aux cointernes de mon dernier semestre : Aude, Sarah, Alix et Marie, PE, Romain

A tous le personnel médical et non médical du CHD George Daumézon dont Françoise, Sophie, Chloé, Julia, Vanessa.

A Nolwenn pour sa logistique informatique

A Antonia pour sa logistique artistique.

A tous ceux qui m'ont soutenu pendant ce travail.

A mes relecteurs.

Remerciements personnels

A Blue Cottage.

A mes ancêtres médecins.

A mes grands-parents.

A mes parents.

A Nolwenn, ma sœur et Corentin, mon frère, mais aussi Sophie et Andrés.

A mes nièces Lizig et la petite Suzanne née 2 heures avant la rédaction de ces lignes !

A mes oncles et tantes, cousins et cousines. A Dodo.

A mon filleul Gabriel.

A mes amis : Antonia, Julien, Margaux, Xavier, Victor, Twenty, Pignon, Philippe, Pauline, Paul, McDo, Marine, Jean-Kev, Gus, Florentine, Flav, Firmin, Charles, Bichette, Alex et tous les autres

A Monsieur Michel Chaillou et toute son équipe.

A tous mes maîtres de stage.

A tous mes coininternes en particulier « les Minimes, Nico et le Jacqou » et Camille.

A tous ceux qui, durant mes études, ont été pour moi des modèles à suivre mais aussi à ne pas suivre.

Et surtout à Chloé. Tu es ma fée bleue.

Table des matières

PARTIE I : ASPECTS THEORIQUES	28
1 LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (TSPT).....	28
1.1 <i>Histoire du psychotraumatisme</i>	28
1.2 <i>Epidémiologie</i>	30
1.3 <i>Clinique du TSPT de l'adulte</i>	32
1.3.1 <i>Sémiologie</i>	32
1.4 <i>Formes cliniques</i>	36
1.4.1 <i>Avec symptômes dissociatifs persistants</i>	36
1.4.2 <i>TSPT à expression retardée</i>	37
1.5 <i>Typologie des TSPT</i>	37
1.5.1 <i>Les traumatismes de type I = simples</i>	37
1.5.2 <i>Les traumatismes de type II = complexes</i>	37
1.6 <i>Prise en charge thérapeutique du TSPT de l'adulte</i>	37
1.6.1 <i>Pharmacothérapies</i>	38
1.6.2 <i>Psychothérapies</i>	38
2 LA MEMOIRE	40
2.1 <i>La mémoire à court terme</i>	40
2.2 <i>La mémoire à long terme (cf. Figure 1)</i>	41
3 LA CONSOLIDATION DE LA MEMOIRE	43
3.1 <i>Aspects historiques</i>	43
3.2 <i>Consolidation synaptique et consolidation systémique</i>	46
3.2.1 <i>La consolidation synaptique ou cellulaire</i>	46
3.2.2 <i>La consolidation systémique (cf. Figure 3)</i>	50
3.3 <i>Influence des émotions sur la consolidation</i>	51
3.4 <i>Structures cérébrales impliquées dans la consolidation</i>	52
3.4.1 <i>L'amygdale cérébrale</i>	53
3.4.2 <i>La formation hippocampique (cf. Figure 5)</i>	55
3.4.3 <i>Le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur</i>	57

3.5	<i>Implication des hormones du stress dans les processus de consolidation : Noradrénaline et Adrénaline</i>	57
3.5.1	Noradrénaline.....	58
3.5.2	Adrénaline.....	59
3.5.3	Récepteurs adrénergiques impliqués dans la neuromodulation du NBLA	61
3.6	<i>Un antagoniste non spécifique des β-AR : le propranolol</i>	61
3.7	<i>Influence du propranolol sur la consolidation de la mémoire humaine</i>	63
4	LA RECONSOLIDATION DE LA MEMOIRE	64
4.1	<i>La théorie de la reconsolidation</i>	64
4.2	<i>Place de la signalisation des β-AR dans la reconsolidation de la mémoire</i>	67
4.3	<i>Action du propranolol sur la reconsolidation chez l'humain</i>	69
4.4	<i>Points de débat sur la reconsolidation</i>	71
4.4.1	S'agit-il de lésions des tissus engagés dans la mémoire en cause ?.....	71
4.4.2	S'agit-il d'une altération du processus de stockage ou du processus de récupération ?.....	71
4.4.3	Les mécanismes engagés dans la reconsolidation sont-ils les mêmes que dans la consolidation ?..	72
4.4.4	Les traitements amnésiques post réactivation éliminent-ils le substrat neurobiologique de la mémoire initialement consolidée ?	73
4.4.5	S'agit-il d'un processus d'extinction facilité ou d'une action directe sur la trace mnésique originale ?	73
5	ABORD DU TSPT SOUS L'ANGLE DE LA MEMOIRE	74
5.1	<i>Etablissement et défaut d'extinction d'un circuit de peur conditionnée</i>	75
5.1.1	Approche comportementale.....	78
5.1.2	Approche cellulaire.....	80
5.2	<i>Une surconsolidation mnésique de l'ETM</i>	80
5.3	<i>L'expression intrusive de la MT: Le SR</i>	81
6	IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES	85
6.1	<i>Action sur l'extinction : La TCC</i>	85
6.2	<i>Action sur la consolidation : Prévention du TSPT par une intervention précoce</i>	85
6.3	<i>Action sur la reconsolidation : Le blocage de la reconsolidation mnésique par le propranolol (BRMP) chez l'humain</i>	86
6.4	<i>Points de comparaison TCC et BRMP</i>	88

PARTIE 2 : PARTIE CLINIQUE	92
1 OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL	92
1.1 <i>Objectif principal de la recherche</i>	92
1.2 <i>Objectifs secondaires</i>	92
1.3 <i>Hypothèses de travail</i>	92
2 MATERIELS ET METHODES.....	92
2.1 <i>Design de l'étude</i>	92
2.1.1 <i>Caractéristique</i>	92
2.1.2 <i>Population</i>	93
2.1.3 <i>Procédure</i>	94
2.2 <i>Matériel</i>	95
2.2.1 <i>Evaluation du trouble de stress post traumatique</i>	95
2.3 <i>Méthode</i>	100
2.3.1 <i>Critère de jugement principal</i>	100
2.3.2 <i>Critères de jugement secondaires</i>	100
2.3.3 <i>Analyses statistiques</i>	100
2.3.4 <i>Considérations éthiques</i>	101
3 RESULTATS	101
3.1 <i>Sélection des dossiers</i>	101
3.2 <i>Statistiques descriptives</i>	102
3.2.1 <i>Données sociodémographiques</i>	102
3.2.2 <i>Caractéristiques psychotraumatologiques</i>	103
3.2.3 <i>Comorbidité dépressive</i>	105
3.2.4 <i>Comorbidités addictives</i>	105
3.2.5 <i>Antidépresseurs (ATD) et benzodiazépines (BZD)</i>	105
3.3 <i>Statistiques analytiques</i>	106
3.3.1 <i>Analyse préliminaire</i>	106
3.3.2 <i>Analyse principale</i>	107
3.3.3 <i>Analyses secondaires</i>	109
4 DISCUSSION.....	111
4.1 <i>Résultats et implications majeures</i>	111

4.2	<i>Forces et faiblesses du travail</i>	113
4.3	<i>Hypothèses</i>	114
4.4	<i>Ethique et BRMP</i>	116
REFERENCES	118
ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	119
ANNEXE 2 : PCL-5.....	119
ANNEXE 3 : MADRS	119
ANNEXE 4 : DES-T	119
ANNEXE 5 : AVIS ETHIQUE.....	119

Table des Figures

Figure 1: Taxinomie des systèmes de mémoires (inspirée de Squire (53))	42
Figure 2: Processus moléculaires impliqués dans la consolidation d'un souvenir de peur dans le NBLA.....	49
Figure 3: Consolidation systémique (109,110)	51
Figure 4: Structures cérébrales impliquées dans la consolidation.....	53
Figure 5: La formation hippocampique.....	56
Figure 6: Activation des systèmes noradrénergique et adrénérgique lors de la consolidation de la mémoire	60
Figure 7: Modèle de Lewis (173,175).....	65
Figure 8: Processus moléculaires intervenant dans la reconsolidation d'un souvenir de peur	69
Figure 9: Circuits neuronaux impliqués dans un stress physiologique et dans un stress dépassé	77
Figure 10: Surconsolidation de la MT au cours du TSPT	81
Figure 11: Diagramme de flux	102

Table des graphiques

Graphique 1: Nature de l'événement traumatique selon la LEC chez les patients à l'étude	104
Graphique 2: Evolution de la PCL5 par patient en fonction des séances	107
Graphique 3: Evolution des symptômes au cours des séances (18 patients)	108
Graphique 4: Evolution des scores moyens de chaque cluster de la PCL-5 de la S1F à la STF.....	108
Graphique 5: Evolution de la moyenne des MADRS des patients avec une comorbidité dépressive	110
Graphique 6: Evolution du DES-t par patient (5 patients).....	111

Table des tableaux

Tableau 1: Correspondance entre les items de la PCL-5 et le DSM-5 concernant les symptômes envahissants (critère B).....	97
Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon total	103
Tableau 3: Caractéristiques psychotraumatologiques de la population étudiée.....	104
Tableau 4: Evaluation de la comorbidité dépressive par la MADRS	105
Tableau 5: Comorbidités addictives: Trouble de l'usage (TU) de l'alcool et du cannabis	105
Tableau 6: Utilisation d'ATD et de BZD dans la population étudiée	106

Liste des abréviations

ACH :	Syndrome d'altération négative des cognitions et de l'humeur
AD :	Adrénaline
AHHS :	Axe hypothalamo-hypophyso-surénalien
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AMPA :	α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
AMPAR :	Récepteur de l' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
ATCD :	Antécédent
ATD :	Antidépresseur
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
BRMP :	Blocage de la reconsolidation mnésique par le propranolol
BZD :	Benzodiazépine
CC :	Conductance cutanée
CCA :	Cortex Cingulaire Antérieur
CCVDL :	Canaux calciques voltage-dépendant de type L
CE :	Conduites d'évitement
CEC :	Choc électroconvulsif
CI :	Contre-indication
CIM :	Classification Internationale des Médicaments
CN2R :	Centre National de Ressources et de Résilience
CPF :	Cortex préfrontal
CRE :	cAMP Response Element
CREB :	cAMP Response Element Binding Protein
CRP-CVL :	Centre Régional de Psychotraumatologie de la Région Centre-Val de Loire
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT :	Electroconvulsivothérapie
EMDR :	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EMG :	Electromyographie
ESEMeD :	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
ETM :	Evénement traumatique
FC :	Fréquence cardiaque
FDR :	Facteur de risque
GFIG :	Gyrus frontal inférieur gauche
HR :	Syndrome d'altérations de l'éveil et de la réactivité
IRMf :	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISRS :	inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine
LC :	Locus coeruleus
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
LI :	Libération immédiate
LP :	Libération prolongée
LT :	Lobe temporal
LTM :	Lobe temporal médian
MAPK :	Mitogen-activated proteine kinase
MCT :	Mémoire à court terme

MCT-PR :	Mémoire à court terme post réactivation
MLT :	Mémoire à long terme
MLT-PR :	Mémoire à long terme post réactivation
MT :	Mémoire traumatique
NA :	Noradrénaline
NCS :	National Comorbidity Survey
NMDA :	N-méthyl-D-aspartate
NMDAR :	Récepteur du N-méthyl-D-aspartate
NTS :	Noyau du tractus solitaire
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PEC :	Prise en charge
PKA :	Protéine kinase A
PLT :	Potentialisation à long terme
RC :	Réponse conditionnée
S1F :	Séance d'évaluation du CRP-CVL
SC :	Stimulus conditionné
SI :	Stimulus inconditionné
SMPG :	Santé Mentale en Population Générale
SNA :	Système nerveux autonome
SNC :	Système nerveux central
SNPΣ :	Système nerveux parasympathique
SNS :	Système nerveux sympathique
SR :	Syndrome de répétition
ST1 :	Première séance de traitement
STF :	Séance de traitement finale
TA :	Tension artérielle
TC :	Tronc cérébral
TCC :	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TCC-CT :	TCC centrée sur le traumatisme
TExP :	Thérapie par exposition prolongée
TSPT :	Trouble de stress post-traumatique
TUS :	Trouble de l'usage de substance
α-AR :	Récepteur α adrénergique
β-AR :	Récepteur β adrénergique
βB :	β bloquant

« On retient par cœur malgré soi et voilà pourquoi nous disons retenir par cœur, car ce qui touche le cœur se grave dans la mémoire »

— Voltaire

Introduction

On considère que 80% des individus sont exposés au cours de leur vie à un événement traumatique, dont 10% développeront un TSPT. Cela est considérable. Cette pathologie entraîne d'importantes répercussions dans tous les champs de la vie des malades et de leurs proches. Elle engendre un coup élevé pour la société bien au-delà des dépenses publiques de santé. Les thérapies dont nous disposons actuellement, psychothérapies et pharmacothérapies, présentent des limites. En effet la résistance aux traitements, tout comme les taux de rechute sont importants. De plus ces thérapies sont prolongées dans le temps et parfois contraignantes pour le patient.

Il apparaît nécessaire de développer de nouvelles approches thérapeutiques aussi bien efficaces qu'efficaces pour la prise en charge du TSPT

Les connaissances actuelles sur la mémoire et sur la physiopathologie du TSPT nous permettent d'envisager de nouveaux traitements. La théorie de la reconsolidation prône qu'un souvenir réactivé se trouve dans une forme instable et sujette à des perturbations extérieures. Le propranolol aurait l'avantage d'altérer la reconsolidation de la composante émotionnelle, traumatique, d'un souvenir à l'origine d'un TSPT sans en affecter la composante déclarative. De nouvelles techniques thérapeutiques impliquant ces phénomènes sont en cours de développement.

Dans ce travail, nous présenteront les mécanismes de la reconsolidation dont les implications du système noradrénergique puis les perspectives ouvertes par ces découvertes. Ensuite nous présenterons notre étude clinique basée sur un protocole de blocage de la reconsolidation mnésique, la Thérapie de la Reconsolidation™ qui s'avère prometteuse et pourrait constituer un futur traitement du TSPT relativement simple d'utilisation mais non moins efficace.

Partie I : Aspects théoriques

1 Le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT)

1.1 Histoire du psychotraumatisme

L'humanité a toujours été marquée par la violence du monde. Des descriptions de souffrances liées aux guerres, que nous qualifierions aujourd'hui de trauma, nous sont parvenues depuis l'antiquité. L'une des plus anciennes mentions de symptômes d'allure psychotraumatique est extraite d'un témoignage sumérien de 4000 ans faisant état de la souffrance des habitants de Nippur, en Basse-Mésopotamie, après sa destruction (1). Les premières descriptions cliniques datent du Ve siècle avant notre ère. Dans celles-ci, Hérodote, Gorgias puis Hippocrate nous rapportent les conséquences psychiques de l'exposition aux combats (2,3).

A l'époque moderne et contemporaine, les XVIIe, XVIIIe et XIXe siècles offrirent un vaste champ d'étude aux spécialistes des armées (3) et aux médecins militaires qui, et contrairement aux idées reçues, prenaient déjà en compte les troubles émotionnels des soldats (2). Une des grandes préoccupations était de comprendre les symptômes pour traiter les soldats traumatisés, incapables de poursuivre leur mission, et les renvoyer le plus rapidement possible au combat (2). Pourtant, à quelques exceptions près, on ne trouve pas mention du traumatisme psychique avant l'introduction du terme de « nostalgie » (néologisme signifiant « mal du retour » employé par Johannes Hofer en 1688 dans les premières nosologies médicales datant de la seconde moitié du XVIIIe siècle (2)). Les raisons de ce passage sous silence étaient multiples : méconnaissance des maladies mentales, idéalisation de l'héroïsme des soldats, mépris pour ces affections attribuées à un défaut de virilité, etc (4). Au début du XIXe siècle, les guerres d'Empire vont permettre aux chirurgiens de la Grande Armée, tel que Dominique Larrey dans *ses mémoires de chirurgie militaire et de campagne*, de mettre en évidence la pathologie post-traumatique des combattants. Le médecin militaire Joseph Tyrbas de Chamberet, qui la qualifia de « redoutable névrose endémique chez les militaires », classa la nostalgie au second rang des maladies dominantes des armées en campagne, derrière le typhus (2,4). Sous l'appellation de « syndrome de vent du boulet », les médecins des armées s'interrogent sur ces troubles émotionnels, associant « hébétude, hallucinations, amnésie, confusion mentale et crises d'hystéries », dans lequel se trouvent les soldats frôlés par un boulet de canon, mais ne

présentant aucune lésion extérieure. Suspectant l'onde de choc du projectile, ils étaient bien impuissants pour expliquer ce phénomène (2,5).

Dans la seconde moitié du XIXe siècle, les médecins civils portent une attention importante à la souffrance des victimes d'accidents. Cela est dû à l'émergence des chemins de fer, et à leurs nombreux accidents, d'un type nouveau. En effet, il était constaté d'étranges symptômes psychiques chez les accidentés (6). S'ils suscitent un intérêt conséquent, plus que d'autres catastrophes, c'est qu'à l'époque l'accident prend une nouvelle dimension, sociale et juridique. Sous l'impulsion de l'Angleterre, de nouvelles législations permettent aux passagers blessés et aux familles des décédés de demander réparation. Ce contexte de litige juridique obligea les médecins à affiner leur savoir sur la nature des dommages en question(2,3). Herman Oppenheim, neurologue allemand, est alors le premier à utiliser le terme de « névrose traumatique » et à adopter une position organique. Selon lui, les symptômes traumatiques sont le produit de changements moléculaires au sein du système nerveux central (SNC) (7).

La Première Guerre Mondiale, en raison de l'ampleur du conflit, voit s'affiner les observations cliniques et la compréhension des phénomènes pathogéniques. Rappelons néanmoins que pour certains, l'explication se trouvait dans la simulation d'une affection pour échapper au devoir militaire. On parle à cette époque d'hypnose des batailles puis d'obusite ou de vent de l'obus (shell-shock en anglais) (3), une réminiscence du vent du boulet des guerres napoléoniennes. Ce sont les théories psychodynamiques qui se démarqueront au sortir du conflit puis, au terme de la seconde guerre mondiale, les théories psychanalytiques prendront le dessus.

Lors de la guerre du Viêt-Nam, les forces américaines, riches des expériences acquises au fil des guerres, mettent en place une « psychiatrie de l'avant » réduisant le taux d'attrition lors du déploiement. Pourtant, le nombre de blessés psychiques culminera quand les hostilités prendront fin. Les troubles manifestés par les vétérans sont de nature traumatique mais aussi thymique, comportementale et addictive, attirant l'attention du monde de la santé et des pouvoirs publics. Il sera aussi remarqué une grande similarité de symptômes chez ces vétérans et chez les femmes violées et les enfants battus (7). Dans ce contexte, la troisième version du Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders (DSM), introduit, au chapitre des troubles anxieux, la notion de Post-Traumatic Stress Disorder. Il synthétise tous les différents syndromes traumatiques relevés jusque-là. L'Organisation Mondiale de La Santé (OMS) l'inscrit dans sa Classification Internationale des Maladies (CIM) en 1992. Dès lors le TSPT désigne une perturbation mentale, supposée de nature biologique, consécutive à un traumatisme psychique (8). Les 40 dernières années ont donc vu la publication de nombreuses

études biologiques qui permettent aujourd'hui de comprendre l'impact d'un événement traumatique (ETM) au niveau organique, cellulaire et moléculaire (9).

En 2013, la cinquième et dernière version du DSM individualise une catégorie de « troubles liés aux traumatismes et aux stress » incluant le TSPT (10).

1.2 Epidémiologie

On estime qu'en population générale, la prévalence vie entière du TSPT est de l'ordre de 1% avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. Elle varie selon la population et le degré d'exposition (11).

En France métropolitaine, l'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG) retrouvait il y a une vingtaine d'année un taux d'exposition à un ETM de 30% sur la vie entière (12) tandis qu'une étude aux USA mesurait ce taux à 89,6% (13).

L'étude SMPG constatait, chez 10% des participants, des antécédents (ATCD) de reviviscences dans les suites d'un ETM, que cela s'inscrive dans un TSPT complet ou subsyndromique. Une prévalence instantanée de 0,7% était mise en évidence (12). Dans la population européenne, le projet European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) retrouvait un taux proche, de 0,9%, et une prévalence vie entière pour un TSPT de 1,9% (14). Ces données étaient comparables avec celles observées au Japon ou encore en Afrique du Sud (15). Elles sont nettement au-dessous de celles des Etats-Unis, par la National Comorbidity Survey (NCS), qui mesure la prévalence vie entière, à 7,8% (16). Ces différences constatées avec les USA pourraient venir des différences de procédures d'investigations, en particulier sur le recueil de l'ETM (15).

L'étude SMPG retrouvait une quasi-équivalence entre hommes (55%) et femmes (45%) (12) tandis que l'étude ESEMeD (14) et celle de la NCS (16) retrouvaient un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. Bien que moins exposées aux ETM, cette prédominance féminine est retrouvée dans d'autres études (17,18) et pourrait s'expliquer par les caractéristiques des ETM, plus dévastatrice et donc plus fortement associées au TSPT (15). Une autre hypothèse serait une demande de soins plus élevée et culturellement mieux admise chez les femmes (8).

Par ailleurs, le TSPT s'accompagne d'un taux très important de comorbidités. Les troubles psychiatriques atteignaient 88,3 % des hommes et 79 % des femmes souffrants de TSPT dans l'étude de la NCS (16). Les troubles de l'humeur, les autres troubles anxieux et les conduites addictives sont les pathologies les plus souvent associées (12). On retrouve un trouble dépressif

chez 30 à 50% des patients, hommes et femmes (19). Le risque majeur étant le suicide, une vigilance spécifique au risque suicidaire s'impose (20). Il est particulièrement intéressant de rapporter une étude qui a observé que l'apparition des symptômes d'épisodes dépressifs sont dans 65 % des cas concomitants à celle du TSPT, et que dans 15% seulement avant le syndrome de répétition (21).

Les troubles anxieux sont très fréquents. Dans les études européennes sur le TSPT il était retrouvé 61,5% de sujets avec un trouble anxiété généralisée, 18,6% avec un trouble panique et 15,9% avec une phobie sociale (3). Les troubles de l'usage de substance (TUS) sont très présents chez les patients. Selon les études, ils sont observés dans 30 à 50% des cas. Par ailleurs, 30 à 60% des usagers de produits présenteraient un TSPT (22). Il existe également des comorbidités physiques importantes, au premier rang desquelles les pathologies cardiovasculaires. Elles sont le plus souvent en lien avec une augmentation des troubles métaboliques : le diabète, l'hypertriglycéridémie, l'hypertension artérielle (23).

Toutes les personnes confrontées à un ETM ne développeront pas un TSPT. L'exposition traumatique à elle seule ne suffit pas à engendrer un TSPT. Ont été identifiés plusieurs facteurs de risque. D'abord, certains types d'ETM sont associés à un plus grand risque de développer un TSPT. Ce sont « les catastrophes d'origine humaine sous-tendues par une intention de nuire » qui sont davantage pourvoyeuses de TSPT (attentats, agressions, braquages) que les catastrophes naturelles. Ainsi, le viol occasionne 60 à 80% d'ESPT et l'exposition à des attentats 10 à 30% contre 5 à 10% pour une catastrophe naturelle (24). Les blessures graves lors de l'ETM et les séquelles physiques importantes ou irréversibles sont également plus vectrices de TSPT qu'une exposition sans dommage corporel (3). Ensuite, il existe des facteurs de vulnérabilités. Ils peuvent être classés en 3 groupes (15) :

- Les facteurs antérieurs à l'ETM : facteurs sociodémographiques (sexe féminin, âge jeune, statut socio-économique faible, niveau d'éducation faible), ATCD psychiatriques, personnels et familiaux, histoire traumatique personnelle (maltraitements durant l'enfance, autres traumas).
- Les facteurs péritraumatiques : type d'ETM, intensité de l'ETM, réactions péritraumatiques (détresse, dissociation).
- Les facteurs postérieurs à l'ETM : soutien social insuffisant, événements stressants intercurrents.

1.3 Clinique du TSPT de l'adulte

1.3.1 Sémiologie

Nous développerons cette partie à partir de la définition du DSM-5, celle que nous avons retenue pour notre étude.

Un TSPT ne se développera que sous réserve de l'exposition à un ETM, prérequis obligatoire à ce diagnostic. Il s'ensuivra une clinique évolutive conduisant à la mise en place d'un carré symptomatique qui, s'il persiste plus d'un mois, pourra permettre de poser le diagnostic.

1.3.1.1 L'événement traumatique (Critère A du DSM-5)

Il est indépendant de la réaction subjective. Il s'agit d'une situation de choc psychologique important, généralement une situation où une personne a été exposée à la mort effective ou à une menace de mort (10), à des blessures graves ou au péril de tels dommages (3), ou à des violences sexuelles (10). Il implique donc une menace pour la vie ou l'intégrité physique et/ou psychique.

Cet événement qui se constitue brutalement et massivement, peut produire une peur intense, un sentiment d'impuissance, d'horreur et/ou de honte (3). Il est toutefois possible que les individus n'aient rien ressenti de tel, ce qui ne les protège pas du développement ultérieur du TSPT. Souvent ces personnes ont été sujettes à des réactions dissociatives, les coupant de leurs émotions lors de l'ETM, mais majorant le risque ultérieur de développer un TSPT.

Bien que certains événements dépassent les capacités d'adaptation de la majorité des individus, ils peuvent néanmoins s'avérer traumatisant pour l'un et pas pour l'autre. Ainsi l'appellation « événement traumatique » est impropre et celle « d'événement potentiellement traumatisant » serait plus cohérente (3).

L'exposition à l'ETM peut se faire à différents niveaux d'après le DSM-5 (10):

- Être exposé directement à un ou plusieurs ETM.
- Être témoin direct d'un ou plusieurs ETM survenu(s) à d'autre(s).
- Apprendre qu'un ou des ETM sont survenus à un membre proche de la famille ou à un ami proche.

- Être exposé de façon répétée ou extrême aux caractéristiques aversives du ou des ETM (par exemple, l'exposition professionnelle des secours. Ce critère exclu les expositions à travers les médias électroniques, sauf dans un contexte professionnel).

La notion d'exposition est plus expansive dans cette version du DSM puisqu'elle inclut aussi les personnes indirectement concernées, mais qui ont été amenées à se représenter l'ETM au point qu'il ait pu devenir traumatique (25).

1.3.1.2 Le syndrome de répétition (SR) = reviviscences ou syndrome d'intrusion (critère B du DSM-5)

Il est le cœur du TSPT (26) dont il constitue l'anomalie la plus invalidante pour le patient (27). Il est pathognomonique de la maladie (26) et suscite parmi les plus fortes réactions émotionnelles de la pathologie (28). Le SR comporte une composante sensorielle, émotionnelle, physiologique ou comportementale (26). Le sujet ré-expérimente constamment l'ETM et l'expérience alors vécue. Ces manifestations, tant psychiques que physiques sont éprouvantes (29).

Il associe, en lien avec un ou plusieurs ETM survenus dans le passé :

- Des souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des ETM et provoquent un sentiment de détresse (10). Ils surviennent indépendamment de la volonté de la personne. Bien qu'elle ne désire pas se remémorer l'ETM, il lui revient sans cesse en mémoire. Ces souvenirs sont à distinguer des flashbacks dans le sens où ils ne s'accompagnent pas de manifestations sensorielles et qu'il sont bien identifiés comme souvenirs par le malade (3).
- Les cauchemars traumatiques (=de répétition). Généralement il s'agit de « rediffusions de l'ETM », mais ils peuvent aussi prendre la forme de rêves qui ne représentent pas fidèlement l'expérience traumatisante mais en conservent les caractéristiques principales, ne serait-ce que les sentiments éprouvés (3,26).
- Des réactions dissociatives : les flashbacks. Il s'agit d'une reviviscence de tout ou partie de l'ETM, faisant brusquement irruption dans la conscience du malade. Ils sont le plus souvent visuels, mais aussi auditifs, olfactifs ou sensitifs (3). Le sujet agit ou se sent comme si l'ETM allait se reproduire, voire se reproduisait. Revivant littéralement tout ou partie de l'ETM, le sujet perd le plus souvent conscience de la réalité ambiante pendant quelques secondes voire quelques minutes (26).

- Un sentiment intense et prolongé de détresse psychique déclenché par ces manifestations (souvenirs intrusifs, cauchemars, flashbacks) et les stimuli qui rappellent l'ETM (26).
- Des réactions physiologiques marquées, elles aussi déclenchées par les souvenirs, cauchemars ou flashbacks, ou encore des stimuli évocateurs de l'ETM (10).

1.3.1.3 Les conduites d'évitement (CE) (Critère C du DSM-5)

On peut les assimiler à des manifestations phobiques (29). Le sujet souffrant de TSPT cherche consciemment à éviter une abondance de stimuli évocateurs de l'ETM. Pour se faire, il met en place des stratégies d'évitement et multiplie des efforts pour :

- Eviter les souvenirs, les pensées ou les sentiments pénibles à propos de, ou étroitement associés à un ou plusieurs ETM et provoquant un sentiment de détresse.
- Eviter les rappels externes (personnes, lieux, conversations, activités, objets, situations...) qui éveillent des souvenirs, des pensées ou des sentiments pénibles étroitement associés à un ou plusieurs ETM (10).

Bien souvent, toute inactivité est redoutée, facilitant les intrusions (26). Ainsi les CE « se greffent » au SR (29) laissant aisément penser qu'elles puissent en être une conséquence. Finalement, en se pérennisant, les CE entretiendront le trouble par un manque d'exposition (30).

1.3.1.4 Syndrome d'altération négative des cognitions et de l'humeur (ACH) (Critère D du DSM-5)

De la même façon que les CE, ces manifestations d'allure névrotique viennent se surajouter aux intrusions (29).

Il s'agit de distorsions cognitives et/ou affectives persistantes en relation avec l'ETM (26). On retrouve des symptômes polymorphes :

- Incapacité de se rappeler un aspect important du ou des ETM, en lien avec une amnésie dissociative (10).
- Ruminations de croyances négatives persistantes et exagérées le concernant ou concernant son environnement (26). Par exemple, « je suis mauvais » ou « le monde entier est dangereux » (10).
- Distorsions cognitives persistantes centrées sur les causes et les conséquences d'un ou plusieurs ETM (10). Elles se manifestent sous forme d'interrogations prolongées et

récurrentes sur la signification de l'ETM, la victime se perdant en conjecture pour savoir s'il aurait pu être évité, et sur les conséquences de l'ETM (3).

- Etat émotionnel négatif persistant (10). Les émotions les plus fréquemment ressenties et exprimées sont la peur, la colère, la culpabilité ou encore la honte. Ces émotions se réfèrent à l'ETM (par exemple peur que cela se reproduise, colère vis-à-vis de l'auteur, culpabilité et honte de ne pas avoir pu aider d'autres personnes impliquées dans l'ETM) (26).
- Réduction de l'intérêt pour les activités autrefois considérées comme importantes.
- Sentiment de détachement d'autrui voire de devenir étranger aux autres.
- Incapacité persistante à éprouver des émotions positives.

Ces trois derniers symptômes, à tonalité dépressive pose la question d'un biais de comorbidité avec un épisode dépressif (26)

1.3.1.5 Syndrome d'altérations de l'éveil et de la réactivité (HR) (Critère E du DSM-5)

Il s'agit de symptômes de réactivité comportementale et d'hyperéveil (26), comme peuvent en témoigner :

- Un comportement irritable avec de possibles accès de colère. Cela se manifeste par de l'agressivité verbale voire physique envers des personnes ou des objets (10).
- Des troubles des conduites avec des comportements à risque ou dangereux (conduite automobile, conduites suicidaires, TUS...) (26). Ces comportements sont susceptibles d'auto-induire une anesthésie émotionnelle proche de la dissociation (31). Par exemple, les stupéfiants, pourraient permettre un « évitement chimique » des émotions négatives et des intrusions liées à l'ETM (32). Cette dissociation, déjà rencontrée lors du ou des ETM, provoque une analgésie émotionnelle et physique (33) et peut être considérée comme un mécanisme de défense, souvent rencontré dans le cas des TSPT complexes (34).
- Une hypervigilance, caractérisée par une attention accrue aux signaux pouvant représenter une menace, qu'elle soit, ou non, en relation directe avec l'ETM. Ces individus se décrivant en état d'alerte permanent, restent sur leur garde, même lors d'une situation qui ne présente aucune menace objective (26).
- Réactions de sursauts exagérées lors de stimulations inattendues (bruits, mouvements...) (10).

- Perturbations du sommeil (10). On retrouve des difficultés d'induction du sommeil avec reviviscences hypnagogiques, liées à la baisse de la vigilance de l'endormissement, et un sommeil interrompu par des cauchemars (11). Le sentiment d'insécurité participe à un niveau d'éveil élevé correspondant à la généralisation de la peur (26).

Le sentiment persistant de menace et de danger, associé à l'émotion de peur intense est insupportable pour l'individu. Il cherche à s'en protéger et déclenche ainsi alerte, vigilance (35) voir dissociation (31) pour éviter ces sensations. On voit ici encore l'influence de la mémoire traumatique (MT) et du SR qui en résulte. Pourtant ces signes de stress peuvent perdurer plusieurs jours voire plusieurs mois après que le danger ait disparu, sans pour autant manifester de symptômes traumatiques tels que reviviscences ou CE (3) reflétant probablement un certain niveau d'indépendance du critère E vis-à-vis du critère B du DSM-5.

Le diagnostic du TSPT nécessite l'association d'au moins un symptôme des critères B et C et d'au moins deux symptômes des critères D et E. A cela s'ajoute un critère temporel, ces manifestations durent plus d'un mois (critère F). Les troubles doivent être à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'altération du fonctionnement dans des domaines importants de la vie (critère G). Enfin, ces perturbations ne doivent pas être imputables aux effets psychologiques d'une substance (alcool, stupéfiants, psychotropes) ou à une autre affection médicale (critère H) (10).

1.4 Formes cliniques

1.4.1 Avec symptômes dissociatifs persistants

Un TSPT caractérisé peut s'accompagner de symptômes dissociatifs chroniques. On peut définir la dissociation comme « l'interruption et la fragmentation de la conscience, la mémoire, l'identité, la conscience de son corps et la perception de soi et de l'environnement » (36). Le sujet éprouve de façon récurrente, voire permanente :

- Dépersonnalisation : expérience de se sentir détaché de soi, comme si l'on était un observateur extérieur de ses propres processus mentaux ou de son propre corps (10).
- Déréalisation : Altération de la perception de l'environnement et de la réalité extérieure, parfois exprimée comme la perte du sentiment de familiarité. Par exemple, le malade peut le formuler par la sensation de se trouver dans un rêve (26).

1.4.2 TSPT à expression retardée

L'ensemble des signes cliniques ne répondent au diagnostic de TSPT que 6 mois après la survenue de l'ETM (10).

1.5 Typologie des TSPT

Nous sortons ici du champ du DSM-5 qui ne fait pas cette distinction mais il s'agit d'une notion fondamentale tant sur le plan clinique que thérapeutique. La typologie dépend de la nature de l'exposition traumatique (3) :

1.5.1 Les traumatismes de type I = simples

Ils résultent d'un ETM ponctuel dans la vie d'un sujet. L'ETM est limité dans le temps, présente un commencement net et une fin claire (par exemple : catastrophe naturelle, accident, hold-up...).

1.5.2 Les traumatismes de type II = complexes

L'ETM à l'origine du trouble s'est répété ou a menacé de se reproduire constamment durant une longue période. La violence est ici souvent prévisible.

Cette distinction implique d'être prudent. Il ne faut pas confondre les personnes dont la vie a été émaillée de plusieurs ETM ponctuels, qui répondent au type I des personnes ayant été soumises à une violence durable qui s'inscrivent dans un type II (3). Ces derniers souffrent de troubles psychologiques et émotionnels plus difficiles à identifier, mais très handicapant, et notamment en terme de relations aux autres, de confiance en soi et de gestion des émotions (37). Une conséquence en est souvent une personnalité gravement impactée, parfois qualifiée de « personnalité traumatique complexe ». Elles présentent des similarités importantes avec le trouble borderline mais ici l'étiologie est explicitement post-traumatique (31).

1.6 Prise en charge thérapeutique du TSPT de l'adulte

Elle répond à deux types de techniques : pharmacologiques et thérapeutiques. Nous n'aborderons ici que les médicaments ayant spécifiquement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le TSPT ou les psychothérapies validées dans cette indication.

1.6.1 Pharmacothérapies

Les molécules de choix dans le TSPT sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS). Ils seraient efficaces dans la modulation de la réponse au stress, l'impulsivité, les intrusions et, plus largement la régulation de l'anxiété (38,39). On sait que les récepteurs à la sérotonine (5-HT) sont impliqués dans la neuromodulation des troubles anxieux et les voies sérotoninergiques dans l'impulsivité, les comportements suicidaires et les addictions. La sérotonine aurait, de plus, un effet modulateur sur l'hyperstimulation du circuit de la peur par son effet régulateur de la noradrénaline (NA) (40). En France, seules la sertraline et la paroxétine ont l'AMM pour le TSPT (41).

Face à un TSPT constitué, et particulièrement chez les patients ayant présenté une réaction péritraumatique de forte intensité, un traitement de fond par ISRS doit être proposé (40).

D'autres psychotropes peuvent être utilisés pour traiter les comorbidités. Plusieurs médicaments sont aussi réputés avoir un intérêt dans le TSPT bien que disposant pas de l'AMM dans cette indication. Nous ne les aborderons pas.

1.6.2 Psychothérapies

En France les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) remontent à 2007. Elles préconisent deux types de psychothérapie (42) :

1.6.2.1 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) centrées sur le traumatisme (TCC-CT)

Elles s'articulent autour de 4 axes : évocation et description de l'ETM, apprentissage de technique de relaxation, travail sur les capacités à communiquer sur le traumatisme et approche de la dimension cognitive du traumatisme (41). La méthode de référence d'aujourd'hui est la thérapie par « exposition prolongée » (TExp). Elle fait appel à un ensemble de techniques qui ont en commun la confrontation à la situation génératrice d'angoisse (30). La TExp a pour but de déconnecter l'association entre les stimuli neutres devenus « dangereux » et les souvenirs aversifs de l'ETM (35). Elle est basée sur le principe du conditionnement opérant classique (43). L'exposition, si elle est suffisamment longue, permet l'extinction, le but étant progressivement « d'appivoiser » la mémoire de l'ETM (41). La TExp a été mise au point dans les années 1990 par Edna Foa (44). Elle comprend (30,43) :

- Une psychoéducation sur les réactions communes à l'ETM et la cause des difficultés post-traumatiques chroniques.
- Une exposition *in sensu* ou en imagination, impliquant un récit répété du souvenir traumatique (reviviscence émotionnelle). On se base sur un récit relatant les faits mais surtout toutes les émotions et les réactions physiologiques ressenties lors de l'ETM. Puis il est demandé au patient de se remémorer « le point chaud » de l'ETM et de garder présent et active l'émotion et les pensées provoquées jusqu'au moment où le niveau d'anxiété diminue.
- Une exposition *in vivo*, dans le monde réel, à certains aspects de l'ETM (par exemple situations, objets). Il est évident qu'on ne peut reproduire l'ETM. L'exposition concerne les situations évitées (et non dangereuses) ou les souvenirs de l'ETM. La TExP se fait soit de manière graduée soit directement intensive. Il n'y a pas de relaxation préalable, mais le sujet est préparé à se laisser envahir et traverser par une vague émotionnelle.

Les expositions doivent nécessairement être longues (40 à 60 minutes) et répétées (une dizaine de séances) pour que le patient s'habitue à ses propres réactions émotionnelles et que son niveau d'anxiété diminue (30).

La TExP a démontré une efficacité élevée (45,46) et est considérée comme le traitement de choix pour le PTSD (43).

1.6.2.2 L'intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires ou *eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR)

Elle est née de l'observation fortuite de Francine Shapiro, dans les années 1990, que « des mouvements oculaires spontanés atténuent les pensées soucieuses qui occupaient alors son esprit » (47). En France l'efficacité de cette technique dans le TSPT est reconnue scientifiquement depuis 2004 par l'Institut National de la santé et de la recherche médicale (INSERM) (48). Elle repose sur la théorie selon laquelle les symptômes du TSPT sont liés à l'encodage impropre des informations attachées à l'ETM en mémoire implicite (49). Le traitement de l'EMDR repose sur le principe de l'activation, par des stimulations orientées, d'un processus de traitement neuro-émotionnel naturel. Celui-ci n'a pu s'activer après l'exposition à l'ETM, bloqué par choc émotionnel et le stress intense. Concernant cette expérience, ce processus ne pourrait alors plus s'activer sans aide extérieure (50).

L'EMDR est une psychothérapie en 3 temps (passé, présent, futur) et implique le ciblage et le retraitement dans un ordre chronologique d'événements du passé, des déclencheurs actuels et de l'état futur souhaité. Un protocole standard se fait en 8 phases (anamnèse, préparation, évaluation, désensibilisation, installation, scanner corporel, clôture, réévaluation) (51).

L'action de l'EMDR proviendrait des stimulations bilatérales alternées, qui activeraient le système cholinergique et inhiberaient le système sympathique. On retrouve processus lors du sommeil paradoxal qui est associé à des mouvements oculaires rapides (51). L'expérience a montré que d'autres formes de stimulations sensorielles bilatérales (tapotement dans les mains, sons alternatifs dans les oreilles, à droite et à gauche) produisaient les mêmes effets que les mouvements oculaires (48) et sont utilisées par les praticiens.

Au-delà des aspects cliniques du TSPT, nous allons nous intéresser à la nature du trouble. Dans notre développement, des processus mnésiques occupent une place centrale dans sa physiopathologie et les prises en charge (PEC) thérapeutiques. Avant de pouvoir aborder les processus de consolidation et de reconsolidation, il est nécessaire de reprendre quelques notions de base relatives à la mémoire.

2 LA MEMOIRE

Celle-ci peut être définie comme la fonction d'intégration, de conservation et de restitution de l'information. Elle met en jeu trois processus : l'encodage, le stockage et la récupération (52). Il s'agit d'une organisation complexe faite de plusieurs systèmes, interdépendants et faisant appel à différentes structures cérébrales (53).

Une distinction entre mémoire à court terme (MCT) et mémoire à long terme (MLT) est essentielle à cette thèse. La MCT permet de retenir l'information encodée pendant une courte période de temps (de quelques secondes à quelques heures selon les auteurs) tandis que la MLT permet le stockage à long terme de la mémoire (53) sous réserve d'un processus de consolidation efficace. L'accès à un souvenir consolidé et stocké fait intervenir un processus de récupération qui permet de le réactiver.

2.1 La mémoire à court terme

Ce concept date de la fin du XIX^{ème} siècle. Il fut introduit par William James qui distingue en 1890, dans ses *Principles of Psychology*, la mémoire primaire (capacité de retenir un petit nombre d'information, immédiatement présente à l'esprit) de la mémoire secondaire

(conservation d'un nombre pratiquement illimité de connaissances qui nécessitent un effort pour être rappelées).

La MCT est un mécanisme de mémoire nous permettant de retenir une quantité d'informations limitées, dans un délai de quelques secondes à quelques minutes seulement (54) (un numéro de téléphone, le temps de le noter par exemple). Elle utilise une boucle phonologique (répétition mentale) pour les informations verbales, et/ou un calepin visuospatial, qui conserve les images mentales (55). La MCT est non seulement un système d'enregistrement et de rappels passifs, mais aussi un processus dynamique du fait de sa capacité à manipuler des informations nécessaires à la réalisation d'une tâche (un problème par exemple) ou d'une activité. C'est pourquoi certains auteurs ont proposé le terme de mémoire de travail (56). Elle fonctionne comme une mémoire tampon : son contenu peut être rapidement soit effacé soit transféré en MLT (57) sous réserve d'un processus de consolidation.

2.2 La mémoire à long terme (cf. Figure 1)

Elle comprend :

- *La mémoire déclarative*, dite explicite car elle permet un retour à la conscience de son contenu. Elle conserve des informations ayant fait l'objet d'une consolidation depuis la MCT et pouvant être récupérées de façon consciente, intentionnelle. On distingue :
 - La mémoire épisodique, autobiographique : concernant des faits datés, localisés, contextualisés (par exemple, se souvenir du contenu de son précédent repas, des personnes qui nous accompagnaient, de l'état d'esprit dans lequel on était). L'hippocampe et le lobe frontal sont les structures majeures concernant la mémoire déclarative (57).
 - La mémoire sémantique : regroupant les connaissances générales et le langage. Il ne s'agit, ici, pas de souvenirs contextualisés (on ne se souvient pas du contexte de leur apprentissage) (58). Elle fait appel aux lobes temporaux et pariétaux (57).
- *La mémoire non déclarative*, dite implicite puisqu'elle ne requiert aucune pensée consciente. Elle est donc mobilisée de façon automatique, sans référence à la phase d'apprentissage. Elle comprend :
 - La mémoire procédurale : c'est la mémoire des compétences acquises à force d'entraînement (par exemple faire du vélo). Selon la tâche, sont impliqués le cervelet, les ganglions de la base, les amygdales et les aires corticales (54).

- Le système de représentation perceptive : c'est une mémoire de représentation qui stocke la forme visuelle des objets, des images, des visages à un niveau pré-sémantique. Elle se caractérise par le phénomène d'amorçage perceptif : la présentation préalable d'un stimulus facilite l'identification perceptive ultérieure de ce même stimulus ou d'un stimulus qui lui est proche (59). Elle implique des réseaux de différentes régions corticales, à proximité des aires sensorielles.
- La mémoire émotionnelle aussi appelée mémoire du conditionnement classique : C'est la faculté d'acquérir, de consolider et de restituer des informations connotées émotionnellement. Elle consiste en l'attribution d'une signification émotionnelle à un stimulus ou à un événement (60), par exemple une expérience de peur. Elle inclut à la fois la modulation de souvenirs épisodiques et l'expression de réponses conditionnées émotionnelles (61). L'amygdale apparaît, ici, comme une structure centrale (62).

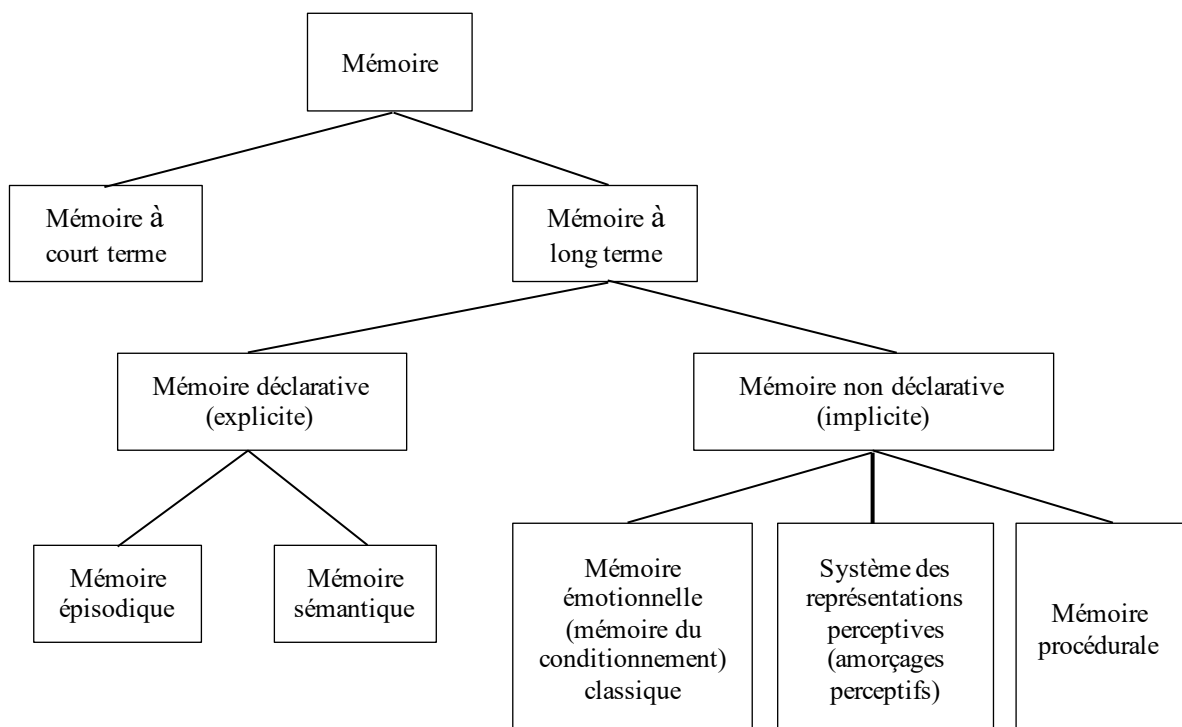


Figure 1: Taxinomie des systèmes de mémoires (inspirée de Squire (53))

3 La Consolidation de la mémoire

La consolidation de la mémoire se réfère au processus de transfert d'apprentissages nouvellement encodés, depuis la MCT vers la MLT. Une fois consolidés, ils ont longtemps, été réputés stockés de façon permanente (63).

3.1 Aspects historiques

La théorie de la consolidation a été introduite, il y a plus de 100 ans, par les psychologues allemands Georg Elias Müller et son élève Alfons Pilzecker. Inspirés des travaux d'Herman Ebbinghaus à la fin du XIXème siècle, époque des premières méthodes expérimentales consacrées à l'étude de la mémoire, leur monographie de 300 pages a été publiée en 1900. Les auteurs y rapportaient une activité transitoire dans le cerveau, faisant immédiatement suite à l'apprentissage d'une série de syllabes. Cette activité, qu'ils ont nommé « persévération », consistait chez les sujets étudiés, en une tendance spontanée, qui s'atténue progressivement, à se répéter cette série de syllabes. Ils ont suggéré que le phénomène fonctionnait comme une MCT, semblable à la « mémoire primaire » (64) proposée par William James (65). Il s'agirait d'un processus physiologique, nécessaire à la formation du souvenir. En effet, sa perturbation par une activité mentale imposée (comme un nouvel apprentissage de syllabes faisant immédiatement suite au premier) altérerait l'apprentissage. Cette perturbation a été appelée par les auteurs « inhibition rétroactive ». Ils ont ainsi déterminé que les processus permettant l'apprentissage de syllabes se poursuivent après leur lecture, pendant un certain temps – mesuré à 10 minutes – et avec une intensité décroissante. La perturbation de ces processus altérerait cet apprentissage. Pour qualifier cette découverte, les auteurs ont parlé de « consolidation » (64). Bien que quelques auteurs aient immédiatement reconnu que cette théorie fournissait un moyen de comprendre l'amnésie résultant d'un traumatisme crânien (TC) (66,67), ces travaux n'ont jamais été traduits et leurs résultats ont été oubliés avec le temps.

Il faut attendre 1946, et les travaux de Russel et Nathan, portant sur plus de 1000 cas de TC, pour que le processus de persévération soit de nouveau évoqué. Sa perturbation pourrait expliquer l'amnésie rétrograde (AR), résultant d'une telle blessure, plus importante pour les événements récemment acquis (66). C'est à Carl Duncan, à la fin des années 1940, que l'on doit la première expérience en laboratoire (68). Ses travaux faisaient suite à l'émergence de l'électroconvulsivothérapie (ECT), traitement pour lequel avaient été constatés une AR, portant sur la période qui précédait l'administration de ce traitement (68). S'appuyant sur les observations de la période de consolidation de Müller et Pilzecker, Duncan a étudié, chez le rat,

l'AR faisant suite à l'action perturbatrice d'un choc électroconvulsif (CEC) sur l'apprentissage. Il a conclu en une durée du phénomène de persévération n'excédant pas 15 minutes, en fonction des observations sur l'intervalle entre un apprentissage et le CEC, validant les résultats de Müller et Pilzecker (69) et inaugurant des décennies de travail. De nombreux scientifiques vont, dès lors, chercher à mettre en évidence la « période de consolidation » dont l'intégrité serait nécessaire à la mise en mémoire de l'information. Cependant les données de leurs expériences n'ont pas convergé vers une durée unique de consolidation. Des variations considérables dépendaient des paramètres expérimentaux (70).

A la même époque, Donald Hebb a avancé la théorie portant son nom et qui a apporté un éclairage biologique aux événements qui sous-tendent la mémoire. Il suggère qu'un apprentissage soit initialement encodé dans des assemblées de neurones, dans lesquels on retrouve une activité électrique auto-entretenu, dite réverbérante, quelque temps après l'acquisition. Cette activité neuronale, refléterait la MCT. Si elle persiste assez longtemps, elle serait capable de modifier la force des connexions synaptiques au sein de ces circuits réverbérants. Cela favorise des changements morphologiques dans les synapses du circuit, qui permettraient de rétablir, longtemps après l'arrêt de la réverbération, ce schéma d'activité. Il s'agirait de la MLT (71).

A partir de la fin des années 1950, les études du célèbre patient H.M. vont contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes mnésiques. H.M. souffrait d'épilepsie et fut opéré en 1953 par William Scoville qui suspectait les foyers épileptogènes de se trouver dans la partie interne de ses lobes temporaux. L'intervention a consisté en une résection bilatérale des lobes temporaux médians (LTM) avec exérèse des amygdales, des unci, des gyri hippocampiques et des deux tiers antérieurs des hippocampes (72). Elle eut pour résultat une guérison de la maladie épileptique au prix d'une amnésie antérograde (AA) sévère. H.M. ne pouvait plus stocker de nouveaux souvenirs en MLT. Il existait aussi une AR avec un gradient temporel particulier, c'est-à-dire plus grave pour les événements précédant l'opération et progressivement moins grave en fonction de leur ancienneté (73). Le syndrome amnésique dont souffrait H.M. a été largement étudié, notamment par Brenda Milner qui a constaté que le patient avait une MCT préservée mais que, rapidement, il perdait cette information qui ne pouvait être enregistrée dans sa MLT. Cela suggérait que les structures touchées par l'opération, notamment l'hippocampe et les régions anatomiquement liées, ne soient pas des lieux de stockage exclusif de la mémoire, mais des structures impliquées dans sa consolidation. Il pourrait s'y effectuer des changements neuronaux temporaires, capables d'influencer l'établissement de la MLT. Plus tard, il sera

proposé que l'hippocampe, et son cortex associé, dirigent un processus de réorganisation et de stabilisation dans le néocortex et d'autres zones cérébrales. En d'autres termes, l'hippocampe permet à ces régions de renforcer et de réorganiser leurs connexions les unes avec les autres (74). Par ailleurs, il a été constaté que les sujets souffrants de lésions étendues des lobes temporaux, mais respectant la région de l'hippocampe souffrent exactement du syndrome inverse de celui de H.M. : ils se souvenaient des événements appris récemment, au contraire des souvenirs d'enfance (75).

L'amygdale cérébrale a, elle aussi, fait l'objet d'une attention particulière dans le domaine de la consolidation dès les années 1950. Après lésions, voire ablation de cet organe, chez le rat, il a pu être observé un déficit lors d'expériences d'apprentissage impliquant une émotion de peur (76,77). Les études sur les effets de l'électrostimulation des amygdales sont les premières à confirmer leur implication dans la consolidation d'une mémoire de ce type (78).

Des études ont tout au long du XXème siècle mis en évidence chez certains médicaments et hormones des effets facilitateurs sur la mémoire. Lashley, dès 1917 avait déjà rapporté ce phénomène avec des injections de strychnine avant l'apprentissage (79), puis des effets comparables seront rapportés avec la picrotoxine, le pentylènetétrazol, le bémégride, l'amphétamine (63), et, plus tardivement, l'adrénaline (AD) (80).

Dès 1950, Katz et Halstead ont suggéré le rôle d'une synthèse de novo de protéines cérébrales, pour la fixation de la mémoire (81). Cela n'a pu être confirmé expérimentalement que plus d'une décennie après, en 1963 par Flexner et al. (82), avec l'utilisation de puromycine, un antibiotique connu pour ses propriétés inhibitrices de la synthèse protéique (83). La conséquence d'injections intracérébrales de puromycine, faisant immédiatement suite à un apprentissage chez la souris, était une altération des performances, lorsque l'on répétait la tâche apprise (82). A la suite de cette étude, pendant 20 ans, plusieurs centaines de publications, concernant les effets comportementaux liés à l'inhibition de la synthèse de protéines cérébrales par l'action d'antibiotiques vont paraître, démontrant clairement que la synthèse des protéines est une étape essentielle dans le développement d'une plasticité durable (84). Il est important de noter que toutes ces manipulations n'empêchent pas une tâche d'apprentissage, mais altèrent, après un certain délai, la restitution de celle-ci.

3.2 Consolidation synaptique et consolidation systémique

Nos souvenirs ne sont pas acquis dans leur forme définitive. En effet, une mémoire récemment acquise est initialement labile, sensible aux interférences et à l'oubli (85). Elle nécessite une étape de consolidation, processus permettant le transfert d'un apprentissage récent de la MCT vers la MLT. Cela soutient l'idée que les souvenirs deviennent stables dans le temps dès lors qu'ils sont consolidés (86).

Aujourd'hui, dans le domaine des neurosciences, la notion de consolidation est un terme générique qui intègre un ensemble de phénomènes distincts, ayant la même finalité, la stabilisation d'une trace mnésique. La consolidation peut se distinguer en deux types de processus : synaptiques (=cellulaires) et systémiques. La consolidation synaptique est rapide et concerne les événements cellulaires et moléculaires, au sein du neurone et de la synapse (87), tandis que la consolidation systémique est longue et concerne la réorganisation des circuits cérébraux qui interviennent lors du changement de support de la trace mnésique (74).

3.2.1 La consolidation synaptique ou cellulaire

Elle découle des mécanismes hébbiens, que nous avons déjà évoqué, et qui sont aujourd'hui intégrés dans le modèle physiologique de la « Potentialisation à Long Terme » (PLT). Elle est aujourd'hui considérée comme un modèle artificiel qui engage les mécanismes cellulaires similaires à ceux qui sous-tendent les mécanismes de plasticité synaptique mis en jeu lors de la consolidation. Elle est donc avantageuse sur le plan expérimental (88). Elle consiste en un processus de renforcement persistant de l'efficacité de la transmission synaptique par l'application d'une stimulation pré-synaptique intense.

La consolidation synaptique est initiée dès l'apprentissage et se réalise dans les premières minutes voire les premières heures lui faisant suite. Elle correspond à la stabilisation des modifications, induites par l'apprentissage, à l'échelle de la synapse. Elle est à l'origine du renforcement du réseau neuronal sous-tendant la trace mnésique. Ce processus implique un ensemble de cascades moléculaires, l'expression de gènes et de ce fait, la synthèse de protéines (87). Il est initié par le recrutement, au niveau de la synapse, de récepteurs au glutamate, le récepteur de l' α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) et celui du N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), mais aussi de certains autres récepteurs et notamment ceux des monoamines, les α -adrénorécepteurs (α -AR) et les β -adrénorécepteurs (β -AR). Plus précisément, l'acquisition d'informations déclenche la phase précoce de la PLT, en amont de

la consolidation, qui conduit à une augmentation du nombre des AMPAR post synaptiques, via des mécanismes post traductionnels (89). Il s'agit des récepteurs responsables de la transmission glutamatergique basale, tandis que les NMDAR agissent spécifiquement sur la plasticité des voies glutamatergiques. Les AMPAR permettent une dépolarisation post-synaptique rapide. En parallèle, les NMDAR, pour être activés, doivent détecter une coïncidence entre l'activité du neurone pré synaptique (qui libère son ligand, le glutamate, dont la fixation va entraîner un changement de conformation du récepteur et l'ouverture de son canal) et l'activité du neurone post synaptique (qui est dépolarisé par l'activité des AMPAR, avec pour conséquence l'expulsion de l'ion magnésium qui obstrue le canal des NMDAR (89,90). La dépolarisation et l'influx calcique intra cellulaire commandés par ces récepteurs activent les voies de signalisation intracellulaires signant l'entrée en phase de consolidation, assimilable à la phase tardive de la PLT (91).

La PLT a initialement été étudiée dans la région CA1 de l'hippocampe. Elle a aussi pu être observée dans l'amygdale où l'augmentation de Ca^{2+} dans le neurone post synaptique, est aussi liée aux canaux calciques voltage-dépendants de type L (CCVDL). Ces derniers ont une implication dans la voie thalamo-amygdalienne, impliquée dans le conditionnement de peur, et sur la voie hippocampo-amygdalienne, impliquée dans le conditionnement au contexte de la peur (88) (cf. 5.1).

Parmi ces voies de signalisation, la protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante (CaMKII) est activée par autophosphorylation permise par l'influx de calcium intracellulaire. Elle joue un rôle important dans le renforcement de la synapse activé en permettant une insertion des AMPAR, dans la membrane post-synaptique, et une augmentation de la conductance de leur canal (92).

Une autre voie d'intérêt, et notamment dans notre travail du fait de son lien avec les β -AR, est celle de la protéine kinase A (PKA). La PKA peut être activée lors de la liaison de noradrénaline (NA) aux β -AR, qui sont couplés aux protéines Gs, ou lors d'une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire (93). L'activation de la PKA peut alors conduire à la phosphorylation de plusieurs protéines impliquées dans la signalisation nucléaire et dans la consolidation d'un souvenir de peur. Parmi elles, la cAMP Response Element Binding Protein (CREB) est l'une des mieux identifiées. La PKA est également capable de migrer elle-même vers le noyau où elle régule directement la synthèse d'ARN puis de protéines. Les β -AR sont abondamment exprimés dans les cellules pyramidales, glutamatergiques, du NBLA (94) et pourraient également fonctionner en synergie avec les mécanismes hébbiens. En effet, l'activation de la PKA pourrait

produire une augmentation de la conductance des NMDAR et pourrait faciliter l'insertion d'AMPA au niveau de la synapse (95,96). Elle est activée après l'apprentissage de la peur, et est très impliquée dans le NBLA pour la consolidation de la mémoire de la peur (89). Il a été démontré que son inactivation, par administration dans le NBLA de RpAMPC (un inhibiteur de la PKA), altérerait la consolidation d'un conditionnement de peur mais n'altérerait pas son acquisition en MCT (97). De plus, l'activation de la PKA réduirait l'activité des canaux potassiques calcium-dépendant (SK), ce qui entraîne une excitabilité accrue des neurones du NBLA pouvant conduire à une amélioration de la consolidation (98).

Nous citerons aussi la voie de signalisation de la mitogen-activated proteine kinase (MAPK), connue pour jouer un rôle fondamental dans la consolidation mnésique dans de nombreux systèmes neuronaux (99,100) et notamment le NBLA et à l'établissement d'un conditionnement de peur (89). Celle-ci est susceptible d'être phosphorylée, donc activée par un influx calcique intracellulaire ainsi que plusieurs kinases dont la PKA (99,100) et la CMKII (89). La MAPK serait alors, elle aussi, en capacité de phosphoryler la CREB (89). Cette activation de la MAPK par la PKA pourrait permettre une coopération dans la régulation de la transcription génique (101). La signalisation post-synaptique β -adrénergique dans le NBLA pourrait ainsi interagir indirectement avec la voie MAPK, par l'intermédiaire de la PKA, pour moduler la consolidation des souvenirs de peur (102). Ces mécanismes moléculaires sont résumés dans la **Figure 2**.

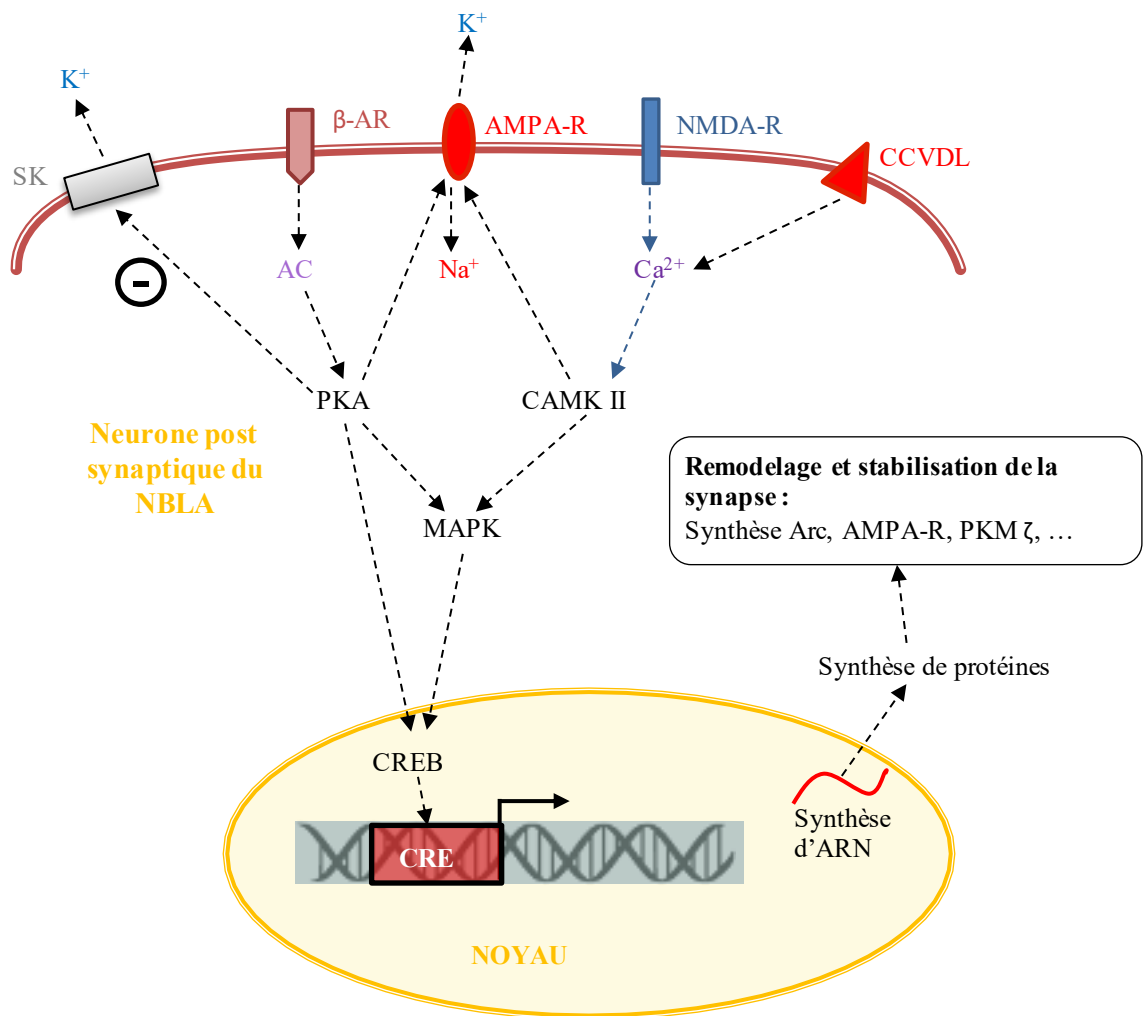


Figure 2: Processus moléculaires impliqués dans la consolidation d'un souvenir de peur dans le NBLA

Les AMPAR (récepteurs au glutamate) permettent une dépolarisation post-synaptique rapide. Leur stimulation est impliquée dans l'activation des NMDAR. Les NMDAR sont responsables d'une entrée de calcium intracellulaire. Le calcium permettra une activation de la CAMK II. La CAMKII active la MAPK et augmente l'activité des NMDAR. La MAPK peut activer la CREB.

La stimulation noradrénergique des β-AR du NBLA active l'adénylcyclase (AC) qui, à son tour active la PKA. Elle renforce l'activité des NMDAR et diminue l'activité des canaux potassiques SK. Les conséquences en sont une augmentation de l'excitabilité de la cellule post synaptique. Surtout la PKA pourra activer la CREB directement ou indirectement, par l'intermédiaire d'une activation de la MAPK.

La CREB, par sa fixation avec le CRE active la transcription de l'ADN. Il s'en suit une synthèse de protéines capables de remodeler et de stabiliser la synapse

Un point de convergence majeur de ces voies de signalisation (dont celles de la PKA et de la MAPK) semble être l'activation de la CREB qui agirait comme un facteur de transcription en interagissant directement sur l'ADN par sa fixation avec la cAMP response element (CRE). La conséquence est la transcription de certains gènes (89). La CREB est une protéine conservée tout au long de l'évolution (103), dont la nature des gènes cibles reste encore à identifier. Cette voie apparaît essentielle à la formation de la MLT (103) en engageant la synthèse de nouvelles

protéines (88). Nous pouvons citer la production d'AMPA, de la protéine activity regulated cytoskeleton associated protein (Arc) et de la PKM ζ (cf. 3.4.2) (89).

3.2.2 La consolidation systémique (cf. Figure 3)

Elle semble se produire pour la formation des MLT déclaratives aussi bien que non déclaratives (104). La plupart des études se sont concentrées sur la consolidation systémique de la mémoire déclarative, impliquant l'hippocampe (on parle aussi de dialogue hippocampo-néocortical (105)). Elle consiste en un processus de réorganisation des circuits cérébraux (=systèmes), permettant aux souvenirs récemment encodés d'être transférés d'une aire du cerveau à une autre, permettant un stockage plus stable. En d'autres termes, il s'agit du changement de support de la trace mnésique. Deux conceptions théoriques coexistent.

- *Le modèle standard* (106). Il découle des observations d'un gradient temporel dans l'amnésie faisant suite à des lésions de l'hippocampe. Il s'agit du fait que l'amnésie est d'autant plus importante que les souvenirs sont récents. Selon ce modèle, le stockage initial de la mémoire est supporté par des circuits hippocampo-corticaux activés lors de l'encodage : l'hippocampe permet une intégration et une fusion rapide des informations cognitives, sensorielles et motrices, encodées dans différentes aires corticales, de façon à maintenir une trace mnésique unifiée et cohérente. Les réactivations successives de celle-ci vont progressivement renforcer les connexions cortico-corticales (= modules corticaux), entre les aires concernées, au détriment des circuits hippocampo-corticaux. De ce fait, la trace mnésique va devenir indépendante de l'hippocampe, se « corticaliser », le néocortex devenant le site, réputé permanent, de stockage en MLT. (74).
- *Le modèle des traces multiples* (107). Il découle de la dissociation entre mémoire déclarative et mémoire sémantique qui peut être observée lors de lésions temporales internes. Elle prône pour un rôle permanent de l'hippocampe dans les processus mnésiques, concernant les mémoires déclaratives et spatiales, plutôt que de son désengagement complet. Au lieu de n'intervenir que dans la formation initiale de la trace mnésique, l'hippocampe interviendrait également lors de sa réactivation. Celle-ci se produit lors d'un rappel conscient. En supposant que l'hippocampe encode toutes les informations perçues par la conscience, cette réactivation conduit à son tour à la formation d'une nouvelle trace mnésique. Celle-ci sera elle-même consolidée et insérée

au sein d'un réseau de plus en plus étendu, fait de traces multiples largement distribuées et plus résistantes à l'oubli (108).

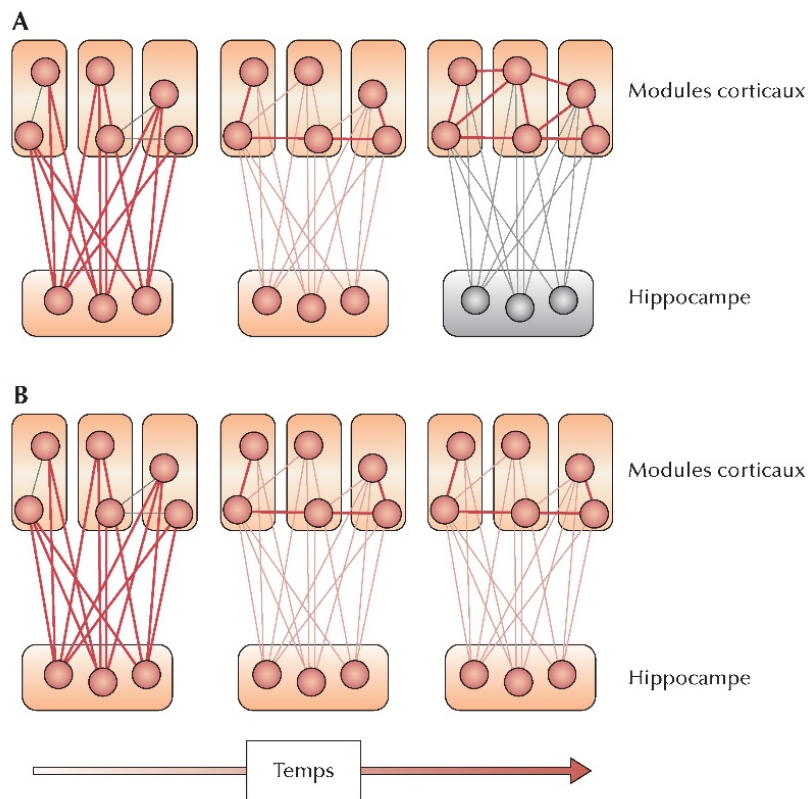


Figure 3: Consolidation systémique (109,110)

A – Théorie standard : Le stockage initial de la mémoire est supporté par des circuits hippocampo-corticaux qui vont progressivement se désengager au profit de circuits intra corticaux.

B – Théorie des traces multiples : l'hippocampe va être sollicité pour la récupération des souvenirs. Dans ce cas, il n'exerce plus un rôle temporaire mais permanent dans le stockage et la récupération.

La consolidation systémique serait associée à une modification qualitative de la mémoire. Une mémoire ancienne comprendra plus de représentation sémantique des informations essentielles, au détriment de détails contextuels (111).

3.3 Influence des émotions sur la consolidation

Une émotion peut être définie comme « un sentiment, un phénomène mental traduit par une expression somatique ». Les émotions peuvent être classées en simples ou complexes. On peut identifier 6 émotions simples ou primaires : le bonheur, la tristesse, la peur, la colère, la surprise et le dégoût. Les émotions complexes, quant à elles, résulteraient de la combinaison de plusieurs émotions simples (112). Elles sont importantes et se manifestent dans une grande variété de situations y compris lors de conduites instinctuelles nécessaires à la survie (alimentation,

reproduction, défense contre le danger). Il existe, chez les mammifères, un système de stockage mnésique où la force des souvenirs dépend de l'importance de l'expérience (113). En effet, les événements de vie associés à une charge émotionnelle importante ont une plus grande persistance et une plus grande vivacité que les souvenirs émotionnellement neutres (114). Ceci est permis par une capacité des émotions à améliorer la mémoire. Il s'agit d'un avantage évolutif certain (88) en permettant de reconnaître facilement, dans l'environnement, les éléments « favorables » tout comme les éléments qu'il est préférable d'éviter. L'extrême activation de ce mécanisme adaptatif peut conduire à un état pathologique, comme la consolidation d'une mémoire traumatique (MT) (113), dont nous reparlerons.

Les expériences émotionnelles comportent deux dimensions :

- La valence émotionnelle (négative, neutre ou positive)
- L'intensité émotionnelle (niveau d'éveil provoqué par un stimulus sur un sujet).

Ces deux dimensions influencent la mémoire via différents processus neuronaux. Par exemple, une forte intensité de stimulation attire l'attention de manière automatique. Il en résultera une meilleure mémorisation. Au contraire, l'encodage de stimuli peu intenses contraint à faire appel à des stratégies conscientes et contrôlées pour favoriser la mémorisation (115). La charge émotionnelle d'un stimulus est capable d'influencer différentes étapes lors de la mémorisation de l'information : l'encodage, la consolidation et la récupération (114). Au niveau cérébral, ce phénomène semble être dû à une relation étroite entre les structures impliquées dans le traitement des émotions et celles impliquées dans les processus mnésiques (116).

3.4 Structures cérébrales impliquées dans la consolidation

Les systèmes neuromodulateurs impliqués dans la consolidation de la mémoire mettent en jeu l'amygdale et l'hippocampe. Leur activation coordonnée est nécessaire pour constituer la MLT des événements comportant une charge émotionnelle (117). Le cortex préfrontal (CPF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA) ont aussi une implication majeure dans la régulation des émotions. Il apparaît utile d'évoquer certaines de leurs caractéristiques puisque ce sont des structures cérébrales au cœur du TSPT et des fondements théoriques de notre étude. Ces régions cérébrales sont représentées dans la **Figure 4**.

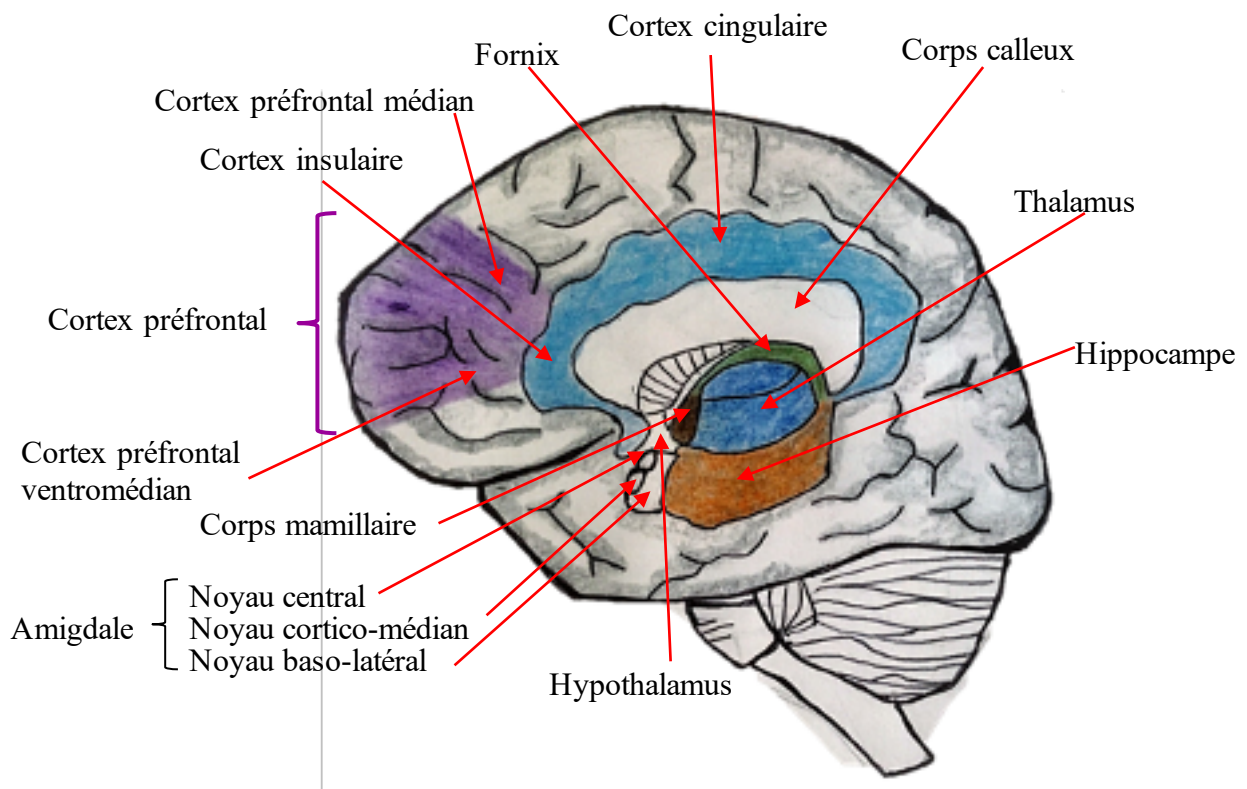


Figure 4: Structures cérébrales impliquées dans la consolidation

3.4.1 L'amygdale cérébrale

L'amygdale est une structure paire du système limbique en forme d'amande, localisée dans la région antéro-interne du lobe temporal, en avant de l'hippocampe. Elle est constituée d'un ensemble de noyaux et est impliquée dans le décodage des émotions, l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli ainsi que dans les réponses comportementales et végétatives retrouvées dans l'anxiété, mais aussi dans la colère et l'agressivité (118)

Elle possède de nombreuses connexions avec des régions sensorielles thalamiques et corticales mais aussi de plusieurs autres structures comme l'hippocampe, le CPF et le locus coeruleus (LC). Elle reçoit des informations sensorielles hautement développées, notamment par son noyau basolatéral (NBLA). Il se projette vers le noyau central (CE) puis, via la strie terminale (ST), dans toute une variété de régions cérébrales cibles. C'est le cas de l'hypothalamus et du tronc cérébral (TC) où sont enclenchées directement les réponses spécifiques de peur et d'anxiété (119). Elle est impliquée dans :

- *L'encodage de stimuli à connotation émotionnelle.* Elle permet de centrer l'attention sur eux et facilite leur traitement. Cela a notamment pu être mis en évidence en imagerie

par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) avec la découverte d'interconnexion avec des régions corticales de traitement sensoriel, comme le cortex visuel (120). L'amygdale peut recevoir des informations sur la signification émotionnelle d'un événement très rapidement et y répondre aussitôt, avant même la prise de conscience de la nature du danger, du fait de ses capacités d'encodage perceptif (voir le paragraphe sur la MLT) améliorées pour les événements émotionnels (114).

- *La consolidation du souvenir d'un épisode déclaratif.* Une fois encodé, ce souvenir est fragile et sujet à la perturbation et doit, pour persister, être consolidé. L'amygdale, lors d'un événement à valence émotionnelle, influence la consolidation en MLT. Cette propriété implique notamment une modulation de l'hippocampe (114).
- *Les réactions de peur conditionnées* chez l'animal et chez l'humain (121), mais aussi dans leur extinction (119). Son implication dans la consolidation d'un souvenir de peur a été étudiée depuis plus de 50 ans (78).

L'intervention de l'amygdale dans la consolidation fait intervenir une synthèse protéique dans le NBLA. Cela a pu être démontré lors de procédure de conditionnement de peur chez l'animal. De l'anisomycine, un antibiotique agissant comme inhibiteur de la synthèse protéique, injecté dans le NBLA, immédiatement après acquisition d'un conditionnement, n'empêche pas la rétention d'une information en MCT mais altère sa consolidation en MLT (122).

Il a été observé qu'une stimulation électrique excitatrice de l'amygdale, après acquisition d'un apprentissage, améliore sa rétention. Lors d'une stimulation inhibitrice, c'est le phénomène inverse qui se produit. Cela laisse penser que son action consiste en une modulation de la consolidation (123). La découverte que des lésions de la ST, voie de sortie majeure des noyaux amygdaliens, bloquent les effets de ces stimulations sur la mémoire, suggère que cet effet modulateur implique des projections de l'amygdale vers d'autres régions du cerveau (124). L'inactivation de l'amygdale par de la lidocaïne, lors de l'acquisition d'une mémoire de peur, a altéré sa rétention. Par contre, elle n'a pas empêché le rappel d'une telle mémoire qui avait été précédemment consolidée (125,126). Ces observations, associées à celles faites lors d'autres procédures complexes de conditionnement (labyrinthe aquatique), (125) suggèrent que l'amygdale puisse être impliquée dans la régulation du stockage de la mémoire mais qu'elle ne soit pas le lieu de stockage physique de la MLT dont elle influence la formation.

En clinique humaine, les cas portant sur des lésions pures de l'amygdale sont particulièrement rares. Nous pouvons mentionner le cas de la patiente SM, souffrant de la maladie d'Urbach-Wiethe. Cette pathologie entraîne une destruction bilatérale des amygdales

par un dépôt anormal de calcium. L'étude du cas de SM n'a pas rapporté de troubles cognitifs, mais une incapacité à reconnaître des expressions de peur ou d'agressivité sur le visage d'une autre personne. SM était en parfaite incapacité de manifester une émotion de peur. En revanche, elle pouvait identifier les sentiments positifs, telle la joie, ce qui l'on pouvait observer dans ses interactions sociales où elle manifestait une attitude toujours très positive, parfois déplacée. Cette perte de la peur ne permettait plus d'identifier des situations inquiétantes ou dangereuses, la rendant vulnérable (118).

L'amygdale reçoit ses afférences du bulbe olfactif, de l'hypothalamus (noyau ventromédian (NVM)), du noyau de la ST, du thalamus (noyaux intra laminaires, corps genouillé médian), du TC (substance noire, aire tegmentale ventrale, noyau du raphé (NR), noyau du tractus solitaire (NTS), (127), projections noradrénergiques du LC (101)), des champs CA1 de l'hippocampe et du cortex cérébral (cortex orbito-frontal, CCA, cortex insulaire, cortex temporal) (127).

Les efférences de l'amygdales se projettent sur l'hypothalamus (via la ST), le thalamus dorsal, le TC (les fibres du CE descendent vers la substance noire, le NR, la formation réticulée – il s'agit principalement de fibres GABAergiques), le striatum ventral (noyaux accumbens) et le striatum dorsal (noyau caudé, putamen) par l'intermédiaire de la ST, le cortex cérébral (dans son intégralité à l'exception du lobe pariétal et du cunéus) – les fibres provenant du NBLA se projettent sur le cortex entorhinal qui représente la voie d'entrée principale de l'hippocampe (127).

Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves, chez l'animal et chez l'humain, que l'amygdale soit un lieu de modifications neuronales impliquées dans la mémoire émotionnelle et il est établi que le site de stockage de cette mémoire ne soit pas l'amygdale mais que son activation module la neuroplasticité et les processus de stockage dans d'autres régions cérébrales (63). L'hippocampe, notamment, reçoit des projections étendues du NBLA (128). Il existe de nombreuses preuves que l'amélioration de la mémoire permise par l'activation du NBLA, implique une activation, à son tour de l'hippocampe (129).

3.4.2 La formation hippocampique (cf. Figure 5)

Son organisation neuroanatomique diffère peu selon les espèces suggérant un rôle fondamental dans SNC. Elle appartient, avec le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique au LTM. Elle est constituée de deux structures (130) :

- Le cortex entorhinal principale voie d'entrée des signaux corticaux de l'hippocampe
- L'hippocampe proprement dit, qui est composé de deux couches cellulaires en forme de « C » qui s'imbriquent l'une dans l'autre, la corne d'Ammon (faite de différents sous-champs cellulaires, nommés CA1 à CA4, en fonction de l'organisation histologique de leur cellules pyramidales) et le gyrus denté.

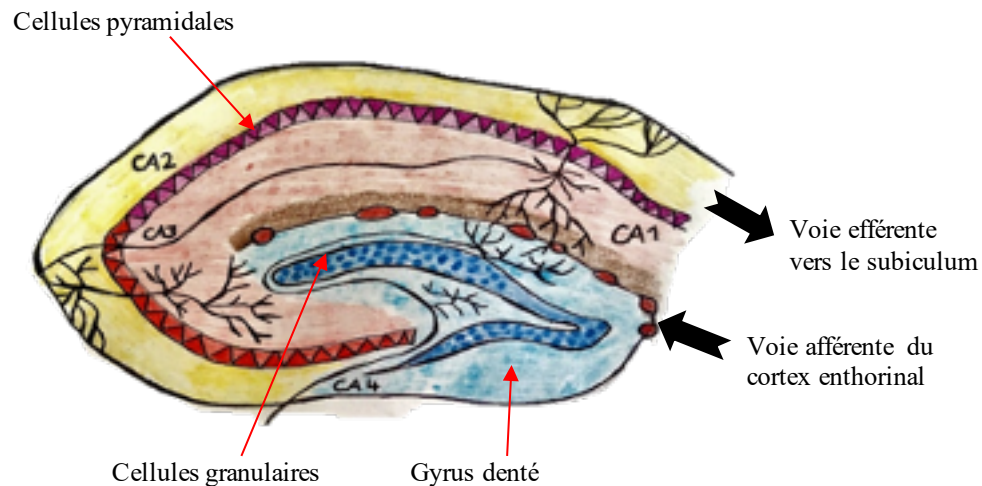


Figure 5: La formation hippocampique

Le circuit hippocampique (=tri-synaptique) est une boucle unidirectionnelle. L'information y entre par le cortex entorhinal puis fait synapse sur les cellules granulaires du gyrus denté qui, à leur tour se projettent sur les cellules pyramidales du CA3, dont les axones se projettent vers les cellules du CA1. La voie de sortie du circuit est le subiculum (131) comme cela est illustré dans la **Figure 5**.

L'hippocampe est impliqué dans la mémoire épisodique et notamment dans l'encodage des nouveaux souvenirs, dans leur consolidation et leur rappel contextuel (132). Il intervient au moment de la formation initiale de la trace mnésique, et probablement chaque fois que celle-ci est réactivée (130). Il permet d'associer les différents éléments d'un souvenir pour l'unifier. Par exemple, il reçoit des informations implicites de l'amygdale et les associe à une mémoire explicite, consciente, autobiographique et stockée à long terme (33).

On sait que l'hippocampe peut être modulée par l'amygdale quand cette dernière est sous impulsion noradrénergique. Dans une telle situation, il a été mis en évidence dans l'hippocampe (et dans le néocortex) des phénomènes de méthylation de l'ADN, essentiels à la formation (133) et au maintien de la mémoire (134). Des phénomènes de modifications transcriptionnelles de

gènes tel que celui de la protéine kinase M ζ (PKM ζ) ont également été observés. Ces phénomènes, initiés par la NA dans l'amygdale, ont une implication fondamentale dans la consolidation systémique sous-jacente à la vivacité à long terme des souvenirs émotionnels (135). Par exemple, la PKM ζ serait synthétisée au niveau des synapses en jeu et resterait active par un système d'autoperpétuation. De cette manière, elle maintiendrait les modifications synaptiques induites par la consolidation, et notamment en assurant le maintien des AMPAR au niveau de la membrane post-synaptique (136). Cela implique que la consolidation soit un mécanisme plus dynamique que ce qui avait initialement été suggéré.

Il reçoit des afférences corticales, principalement du cortex enthorinal (voie perforante) qui assimile de nombreuses informations en provenance de diverses aires néocorticales (bulbe olfactif, cortex périrhinal, cortex insulaire, CPF, CCA, cortex retrosplénial). Les afférences sous corticales proviennent des voies cholinérgiques du septum médian et de la bande diagonale de Broca mais aussi des voies sérotoninergiques du NR, des voies noradrénergiques du LC (130) (seules afférences noradrénergiques de l'hippocampe (101)) et des voies dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale (130). Les fibres glutamatergiques provenant du NBLA se projettent également sur le cortex enthorinal (137,138).

Il projette de nombreuses efférences corticales, via le subiculum, au cortex retrosplénial, au cortex orbitofrontal, aux aires préfrontales médianes et au cortex entorhinal. Ses projections sous corticales se font du subiculum vers le thalamus, en empruntant le fornix et les corps mamillaires, mais aussi vers le noyau accumbens et le septum latéral. L'hippocampe émet aussi des projections directement du CA1 vers l'amygdale (130)

3.4.3 Le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur

Le CPF et le CCA jouent un rôle central dans la régulation émotionnelle et la modulation attentionnelle en évaluant la valeur des stimuli grâce à des processus d'inhibition. Ces régions sont également impliquées dans les processus de référence à soi impliqué dans le sentiment d'identité et de la représentation de soi (132).

3.5 Implication des hormones du stress dans les processus de consolidation : Noradrénaline et Adrénaline

Il a été suggéré dès les années 1970, d'après des études sur l'animal, que l'AD, libérée lors d'une situation émotionnelle forte, puisse permettre une amélioration de la mémorisation du souvenir correspondant (80). L'implication de l'amygdale dans ce processus a été mise en avant

par les découvertes successives que des lésions de la ST (124) puis que des lésions amygdaliennes (139) et enfin que des injections intra-amygdaliennes de propranolol (140) annulent cet effet facilitateur de l'AD sur la mémoire. L'AD ne traversant pas facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE), on pense qu'elle agit en stimulant la libération de NA au niveau central et notamment dans l'amygdale (141). D'ailleurs, il a été observé la présence de NA (142,143), et de β -AR dans la majeure partie de l'amygdale du rat, et principalement, dans son NBLA(144,145).

Ces catécholamines jouent donc un rôle central dans l'encodage et la consolidation de la mémoire, en particulier d'événements stimulants, stressants ou suscitant la peur.

Bien que dans ce travail nous nous sommes concentrés sur les effets de ces hormones sur la consolidation de la mémoire, il est important de rapporter que d'autres systèmes neuromodulateurs, comme les peptides opioïdes, le GABA et les glucocorticoïdes influencent la consolidation de la mémoire. Leurs actions semblent également converger vers une activation noradrénergique de l'amygdale (146).

3.5.1 Noradrénaline

Les corps cellulaires de la plupart des neurones noradrénergiques sont localisés dans un groupe de petits noyaux du TC, dont le plus important est le LC. Ils sont essentiels pour déterminer l'état général d'éveil et d'attention de l'organisme (147). De plus, la NA est impliquée dans la capacité de l'organisme à répondre de manière sélective à des stimuli sensoriels en facilitant le traitement de ceux qui paraissent pertinents. Il s'agit d'un mécanisme complexe de contrôle de l'activité de neurones cibles post-synaptiques. La réactivité de ces neurones peut être augmentée en présence d'un certain taux de NA. Ces cellules répondraient alors sélectivement à un stimulus, tandis qu'en l'absence de NA elles resteraient inactives (148).

Lors d'un stress aigu, il y a une activation du LC (149), qui joue un rôle important dans l'état de vigilance d'un organisme (150) selon deux modes (cf. **Figure 6**) :

- Une activation directe par l'hypothalamus permettant une sécrétion immédiate de NA.
- une activation indirecte ordonnée par l'AD périphérique en provenance de la médullo-surrénale (151) qui aboutira à une libération accrue de NA dans de multiples régions cérébrales impliquées dans la perception, l'évaluation et la réponse à des stimuli menaçants.

Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves que l'activation noradrénergique de l'amygdale favorise la consolidation de la mémoire. L'implication d'un système noradrénergique amygdalien, dans la formation de la MLT a pu être démontré expérimentalement. En effet, il existe de nombreuses observations d'effets facilitateurs sur la mémoire d'injections intra-amygdaliennes, et même parfois plus spécifiquement intra-NBLA de NA ou d'un agoniste comme le clenbutérol (152). Au contraire, une injection, directement dans l' amygdale de propranolol, antagoniste des β -AR, a montré un effet délétère sur la consolidation d'un conditionnement de peur (153). Les effets améliorant sur la mémoire d'injections intra-amygdaliennes de NA, immédiatement après apprentissage d'une tâche, sont annulés par des lésions de la ST (154). Cela est cohérent avec l'hypothèse que les effets de l'activation noradrénergique de l'amygdale sur la consolidation mnésique impliquent des projections vers d'autres régions du cerveau, par le biais de la ST.

En plus de l'influence des β -AR, la consolidation mnésique est aussi influencée par les α -AR du NBLA (101). En effet, les injections de prazosine (antagoniste des $\alpha 1$ -AR), dans les suites immédiates de l'acquisition d'une tâche, dans le NBLA, altère la consolidation d'un conditionnement impliquant la peur tandis que des injections de phényléphrine (agoniste des $\alpha 1$ -AR) la favorise. Le rôle des $\alpha 1$ -AR sur la mémoire est probablement permise par des interactions avec les β -AR car les injections, intra NBLA, d'aténolol (antagoniste des β -AR) après un apprentissage annulent l'amélioration mnésique conférée par l'activation des $\alpha 1$ -AR (155). Cette hypothèse est renforcée par l'observation que les effets altérants d'injections intra NBLA de prazosine sont annulés par des injections dans l'amygdale de 8-bromo-AMPC, un analogue de l'AMPC, second messenger des β -AR (156).

3.5.2 Adrénaline

Cette hormone surrénalienne, libérée en réponse à un stress, concourt à la régulation de la consolidation de la mémoire en stimulant des mécanismes noradrénergiques centraux. Ses influences modulatrices sur la consolidation convergent vers l'amygdale, un site essentiel à ce processus. La faible capacité de cette hormone à traverser la BHE suggère que ses effets sur la consolidation soient permis par son action à un niveau périphérique et non central (157) (cf. **Figure 6**). De plus, les effets de l'AD sur la mémoire sont aussi annulés par des injections systémiques de sotalol, un β -bloquant (β B) ne franchissant pas la BHE, laisse penser que les effets de l'AD sur la mémoire sont déclenchés par l'activations de récepteurs périphériques (158).

On pense que l'AD puisse activer une voie neuronale périphérique→centrale, par sa fixation sur les β -AR, présents sur des afférences vagales qui se projettent sur les cellules noradrénergiques du noyau du tractus solitaire (NTS), un des principaux centres intégrateurs des états internes de l'organisme (159). Ces cellules du NTS vont permettre la libération de la NA au niveau de l'amygdale cérébrale, et en particulier de son NBLA. Ce relargage de NA au sein du NBLA peut être soit direct, par les efférences du NTS, soit indirect, par l'intermédiaire du noyau para gigantocellulaire puis du LC et de ses efférences noradrénergiques sur le NBLA (mais aussi vers de nombreuses autres structures cérébrales dont l'hippocampe) (160). Le NTS semble, ici, agir comme une interface entre le SNV et le système endocrinien d'une part, et les mécanismes neuronaux régulant la consolidation de la mémoire (157) (cf. **Figure 6**).

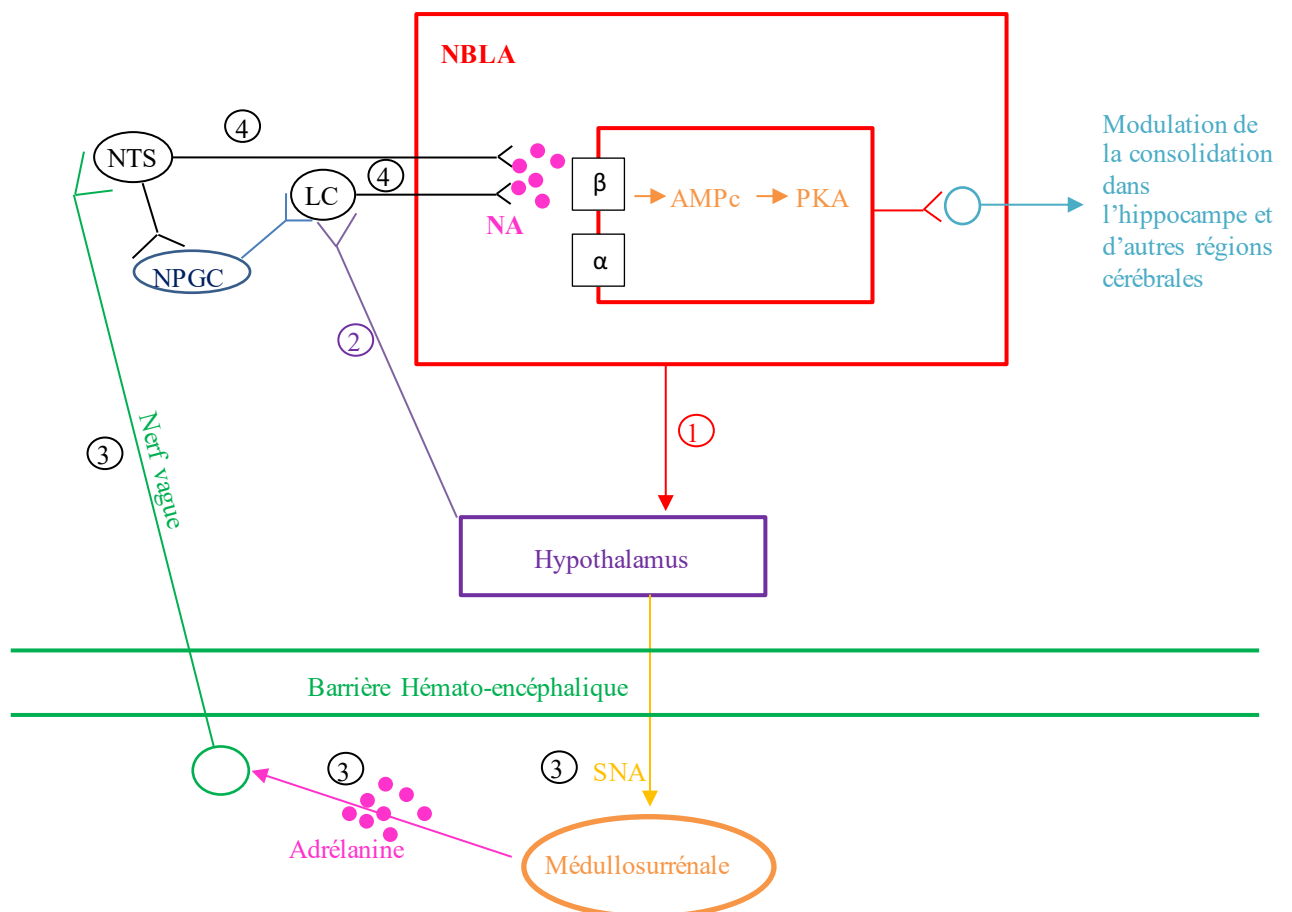


Figure 6: Activation des systèmes noradrénergique et adrénérgerique lors de la consolidation de la mémoire

Une situation associée à une charge émotionnelle est détectée par l'amygdale. 1/ L'hypothalamus étant informé de cette situation va permettre : 2/ une libération directe de NA dans le NBLA par activation du LC ou 3/ une stimulation par le SNA de la médullosurrénale. Il en résulte une libération systémique d'AD qui va activer des afférences vagues. Celles-ci vont stimuler Le NTS. 4/ Le NTS va libérer de la NA dans le NBLA directement ou par l'intermédiaire de projections sur le NPGC puis le LC.

L'activation noradrénergique du NBLA permettra, par ses projections vers différentes régions cérébrales, dont l'hippocampe, une modulation de la consolidation de la mémoire.

3.5.3 Récepteurs adrénergiques impliqués dans la neuromodulation du NBLA

3.5.3.1 α 1-AR

Ils sont majoritairement post-synaptiques. Ils sont couplés aux protéines Gq/11, activatrices de la phospholipase C de type β (PLC β). La PLC β clive son substrat, le phosphatidylinositol diphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et Inositol triphosphate (IP3). Le DAG permet une activation des PKC et l'IP3 permet un afflux calcique intracellulaire. Ce récepteur augmente l'excitabilité neuronale. La phényléphrine est un agoniste tandis que la prazosine, un antagoniste (161). Ce sont les récepteurs adrénergiques qui prédominent dans l'amygdale (101). Le rôle des α 1-AR sur la mémoire est probablement permise par une synergie avec les β -AR (155).

3.5.3.2 α 2-AR

Ils sont couplés aux protéines Gi/0, inhibitrices de l'adénylcyclase et par conséquent diminuent la concentration d'AMPC et donc l'activité de la PKA. On les retrouve au niveau post-synaptique des terminaisons nerveuses glutamatergiques, cholinergiques et sérotoninergiques. On les retrouve aussi sur les terminaisons pré-synaptiques des neurones noradrénergiques où leur fonction consiste en une régulation négative de la libération de NA. La clonidine est agoniste tandis que la yohimbine est antagoniste (161). Ils peuvent diminuer la plasticité synaptique (162).

3.5.3.3 β -AR

Ils sont couplés à une protéine Gs qui active l'adénylcyclase, avec augmentation de la l'AMPC intra cellulaire et activation de la PKA. Leur implication sur la consolidation est liée à l'induction, par la cascade de signalisation qu'ils initient, d'une synthèse protéique au niveau post-synaptique (163).

3.6 Un antagoniste non spécifique des β -AR : le propranolol

Ce β B fut synthétisé en 1962 par l'équipe du britannique James Black, ce qui lui vaudra un prix Nobel en 1988 (161). En France il a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les crises d'angor d'effort, le traitement au long cours après infarctus du myocarde, le traitement de certains troubles du rythme cardiaque, les manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies, la cardiomyopathie obstructive, Le traitement de fond de la migraine et des algies de la face, les tremblements essentiels, les manifestations fonctionnelles cardiaques à

type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires, la prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (164).

Ils est, en France, régulièrement prescrit hors AMM en psychiatrie dans l'anxiété sociale ou de performance, les tremblements liés au traitement par lithium et l'akathisie (165).

Les contre-indications (CI) classiques sont l'asthme, l'insuffisance respiratoire aiguë et l'insuffisance cardiaque (165) non contrôlée par le traitement, mais aussi, l'hypotension artérielle sévère, la bradycardie sévère, l'angor de Prinzmetal, la maladie du sinus /bloc sino-auriculaire, les blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés, les acrosyndromes vasculaires sévères, les ATCD de bronchospasme ou d'asthme bronchique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'acidose métabolique, la prédisposition à l'hypoglycémie et le phéochromocytome non traité.

C'est un médicament en général bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont (164): asthénie, affections cardiovasculaires à type de bradycardie, refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud, troubles du SNC : insomnie, cauchemars.

C'est un antagoniste compétitif non sélectif des β -AR. La molécule est lipophile (166). Sa lipophilie lui confère des propriétés pharmacocinétiques particulières, avec parfois des effets secondaires particuliers (167): passage transmembranaire facilité, forte résorption digestive, forte fixation aux protéines plasmatiques, forte métabolisation hépatique avec effet de 1^{er} passage et élimination biliaire, $\frac{1}{2}$ vie plus courte que les β B hydrophiles, passage de la barrière transplacentaire dans le lait maternel, passage de la BHE avec parfois des cauchemars et des insomnies.

Il possède une propriété stabilisante de membrane, c'est-à-dire qu'il est susceptible de diminuer un potentiel d'action et ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque, c'est-à-dire qu'il n'a pas la propriété de stimuler partiellement le β -AR (161).

La majorité des β B, dont le propranolol, sont métabolisés par le cytochrome P450 2D6. qui détermine sa biodisponibilité, sa $\frac{1}{2}$ vie et sa vitesse d'élimination (167).

Concernant les propriétés pharmacocinétiques de la forme à libération immédiate (LI), que nous avons utilisé dans notre étude, la molécule est complètement absorbée après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales se produisent 1 à 2 heures après son administration chez un patient à jeun. Le foie élimine jusqu'à 90% d'une dose orale avec une demi-vie d'élimination de 3 à 6 heures. Le propranolol est largement et rapidement

distribué dans tout le corps, les concentrations les plus élevées se retrouvant dans les poumons, le foie, les reins, le cerveau et le cœur. Le propranolol est fortement lié aux protéines plasmatiques (80 à 95%) (164).

3.7 Influence du propranolol sur la consolidation de la mémoire humaine

Dans les années 1990 Larry Cahill et al. de l'université de Californie à Irvine, se sont intéressés à l'effet du propranolol, sur la mémoire émotionnelle humaine et sur sa consolidation. Leurs travaux se basaient sur les observations chez l'animal du renforcement de la mémoire par une stimulation émotionnelle, faisant intervenir le système adrénergique. Ils ont présenté un diaporama d'images assorties, soit à un récit avec une connotation émotionnelle, soit un récit émotionnellement neutre à des participants sains. Ceux-ci avaient reçu une heure avant, par voie orale, soit du propranolol, soit un placebo. Leurs capacités de récupération du souvenir ont été testées une semaine après. Il a alors été observé que les participants ayant été exposés à l'histoire émotionnellement intense et ayant reçu du propranolol ne se sont pas rappelés davantage de la partie émotionnelle que de la partie neutre. Ce n'était pas le cas chez les sujets du groupe placebo. En revanche aucune différence concernant la récupération de l'histoire neutre n'était constatée chez les participants, qu'ils aient reçu du propranolol ou un placebo. En d'autres termes, le blocage des β -AR était venu abolir l'avantage mnésique conféré par l'émotion. Chez l'homme la rétention de l'information semblait, comme chez l'animal, facilitée par le système adrénergique (168). Ce protocole a été répliqué dans au moins 7 études aboutissant à des résultats similaires (169), suggérant fortement que le propranolol puisse altérer les effets de l'émotion sur la MLT. Une de ces répliques a comparé, avec le même diaporama, les effets du propranolol et ceux du nadolol (un autre β B). Ce dernier ne franchissant pas la BHE, ne possède une action antagoniste que sur les β -AR périphériques, contrairement au propranolol. Les résultats d'une altération de la consolidation par le propranolol, contrairement au nadolol, ont suggéré une action de l'émotion sur la mémoire par l'intermédiaire des β -AR centraux et non périphériques (170).

L'influence d'une prise régulière de propranolol, par exemple dans le traitement de l'hypertension artérielle, sur la mémoire n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. Il a été rapporté dans une étude que l'administration au long cours de β B au sens large altère les effets facilitateurs des catécholamines sur la mémoire. Cette étude mentionne spécifiquement le cas

d'un sujet de 20 ans, traité par propranolol pour des tremblements essentiels, chez qui ce même phénomène est observé (171).

Le processus de consolidation mnésique est donc une étape limitée dans le temps, lors de laquelle les nouveaux souvenirs se trouvent dans un état instable. Cette connaissance nous vient de la découverte que leur rétention puisse être altérée par différents types d'interventions, appliquées peu de temps après leur apprentissage. Il peut s'agir de l'interférence par de nouveaux apprentissages, de CEC ou encore de l'administration de médicaments tel que le propranolol. Au contraire, la rétention d'un souvenir peut être renforcée par l'administration de certaines substances comme la strychnine ou l'AD. Il est important de noter que ces manipulations n'ont, la plupart du temps, d'efficacité que lorsqu'elles sont réalisées peu de temps après l'acquisition d'un nouvel apprentissage. Cela illustre bien l'existence de deux états concernant la mémoire : initialement, un état labile où elle est fragile puis un état stable, consolidé dans lequel elle est insensible à des interférences extérieures. En effet, la théorie de la consolidation à longterm prônée qu'un souvenir, une fois consolidé, était stable et permanent. Cette position a été remise en cause ces 20 dernières années par la théorie de la reconsolidation qui nous apporte une vision plus dynamique de la mémoire.

4 La reconsolidation de la mémoire

Nous l'avons vu, la théorie de la consolidation prône qu'un nouveau souvenir va se stabiliser lors d'une période de transition, limitée dans le temps et faisant suite à un apprentissage. Ce processus permettra un stockage de façon définitive de ce souvenir en MLT. La découverte récente selon laquelle la récupération d'un souvenir déjà consolidé le place dans un état d'instabilité transitoire, comme c'était son cas initialement en MCT, a remis en cause ce modèle linéaire. Selon la théorie de la reconsolidation, un souvenir récupéré nécessite, pour perdurer, un processus de stabilisation supplémentaire.

4.1 La théorie de la reconsolidation

En 1968, Misanin, Miller et Lewis de l'université Rutgers aux USA, ont fait une découverte surprenante. Des rats qui avaient acquis et consolidé un conditionnement de peur, associant un SC (un son) à un SI (une décharge électrique sur les pattes). 24 heures après, dans les suites immédiates de la présentation du SC, ils ont reçu un CEC. Ils ont ensuite montré une diminution significative de la réponse de peur conditionnée lors de nouvelles présentations du SC. La conclusion de cette étude randomisée et contrôlée, était que l'amnésie n'était pas déterminée

par l'ancienneté de la mémoire, mais par l'état de la trace mnésique au moment du CEC : cette dernière était alors dans une période de transit entre sa forme active et sa forme de stockage. En d'autres termes, la réactivation de la trace mnésique lui a conféré un état labile, sensible à une intervention extérieure (172). Le phénomène de reconsolidation venait d'être observé, sans qu'il ne lui soit encore attribué ce vocable. Lewis affina ces conclusions en suggérant que la mémoire puisse se trouver sous deux formes : active et inactive (cf. Figure 7). Les mémoires actives sont un sous-ensemble des mémoires inactives (c'est-à-dire les mémoires stockées) et concernent soit les mémoires nouvellement acquises (la MCT) ou les mémoires récupérées. La forme active de la mémoire serait particulièrement sensible aux perturbations occasionnées par certaines manipulations (agents chimiques, interférence, CEC...). Il a suggéré que les mémoires anciennes pourraient nécessiter à chaque réactivation une nouvelle consolidation (173). Le terme de reconsolidation sera attribué à ce phénomène en 1973 par Norman Spear (174). Il faudra attendre la fin du XXème siècle pour qu'un intérêt réel soit porté à cette découverte.

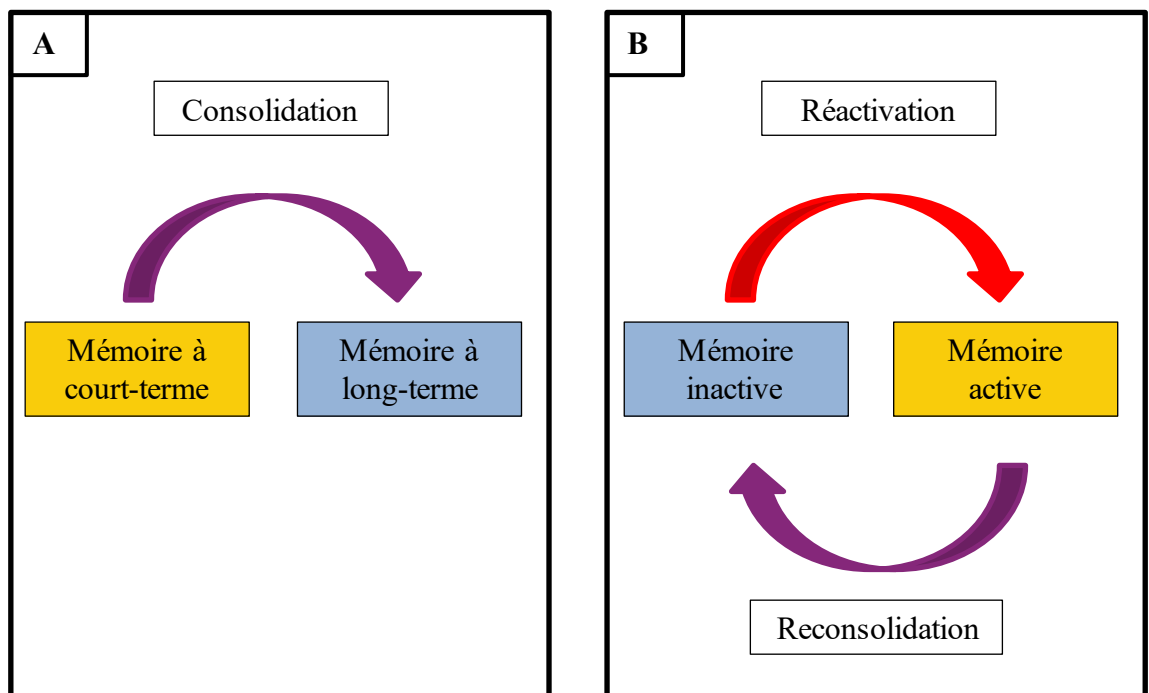


Figure 7: Modèle de Lewis (173,175)

A – Consolidation : l'information encodée en MCT est transférée vers la MLT pour y être stockée sous une forme stable et permanente.

B – Reconsolidation : les souvenirs réactivés (c'est-à-dire récupérés) se trouvent sous une forme active et labile, de la même façon qu'un souvenir en MCT. Il leur est nécessaire de subir une nouvelle phase de stabilisation, la reconsolidation pour être stockés sous forme inactive en MLT.

En 1997, Jean Pzybyslawski et Susan Sara redécouvrent fortuitement la reconsolidation en étudiant les NMDAR. Ils ont observé qu'en administrant à des rats, par voie intrapéritonéale, du MK-801 (antagoniste des NMDAR), dans les suites de l'exécution d'une tâche de reconnaissance spatiale pour laquelle ils avaient préalablement été solidement conditionnés (avec une motivation basée sur une récompense alimentaire), les rongeurs ont présenté 24H plus tard un déficit dans la récupération de cet apprentissage.

Ce déficit ne pouvait être constaté que lorsque les injections avaient été effectuées au maximum 120 minutes après restitution de cette mémoire. Il semblait ainsi que l'activation de circuits de mémoire bien consolidés puisse rendre, un certain temps, la trace mnésique labile et sensible à cette manipulation. La réactivation d'une trace mnésique consolidée pourrait donc enclencher des réactions cellulaires impliquant les NMDAR. Une intervention sur ces réactions est possible, sous réserve du respect d'une fenêtre temporelle (176). La même équipe s'est ensuite intéressée au rôle des β -AR et à leur blocage par le propranolol lors d'une expérience similaire puis lors de la réactivation d'un conditionnement d'évitement passif (basé sur la peur d'un choc électrique plantaire). Tout comme avec le MK-801, l'utilisation du propranolol, en respectant un certain délai après le rappel des tâches, a altéré la récupération de ces expériences mnésiques à 24 H. Leurs conclusions suggèrent que (163) :

- La réactivation d'une trace mnésique consolidée peut déclencher la cascade d'événements intracellulaires impliquant les β -AR (et donc l'AMPC). L'observation qu'il en est de même avec le blocage des NMDAR laisse penser que les mécanismes en cause puissent être proches de ceux intervenant dans la consolidation de l'acquisition initiale.
- Durant cette phase, la mémoire se trouve dans un état d'instabilité et il existe un intervalle de temps lors duquel le blocage des β -AR par le propranolol peut empêcher sa reconsolidation.
- La fenêtre temporelle où le propranolol est efficace est rapportée est de 2 à 5 H.

Des résultats similaires ont été retrouvés avec des injections d'anisomycine, qui inhibent la synthèse protéique, directement dans le NLBA, après la récupération d'un conditionnement aversif. Le résultat était une MCT post-réactivation (MCT-PR = La MCT immédiatement après la récupération) intacte, puisque les rats étaient toujours en mesure d'exprimer la RC, mais une MLT, testée 24 H après, altérée. Cette découverte suppose qu'une synthèse protéique dans le NBLA soit nécessaire à la reconsolidation d'une mémoire de peur (177). L'anisomycine avait les mêmes effets sur la MLT qu'on l'administre lors de l'acquisition d'un conditionnement (=

lors de la consolidation) (122) ou lors de la réactivation de ce même modèle de conditionnement (= lors de la reconsolidation). Pour avoir une action sur la reconsolidation, cette manipulation devait être réalisée au maximum dans les 6 H après la réactivation, démontrant bien le caractère transitoire de l'instabilité induite par la réactivation (177).

Au-delà de ces analyses comportementales, la reconsolidation a pu être observée au niveau cellulaire et moléculaire. Au niveau cellulaire, le modèle de la LTP a permis d'observer un phénomène proche de la reconsolidation : lors de réactivation d'une voie potentialisée, l'inhibition de la synthèse protéique conduit, après un certain délai, à sa perturbation (178), reflétant bien la nécessité de synthèse de protéines de novo dans la reconsolidation (103). Au niveau moléculaire, le blocage de la kinase ERK (famille des MAPK) après réactivation d'un apprentissage altère la MLT post-réactivation (MLT-PR = la récupération de la MLT testée ultérieurement) après un certain délai pendant lequel la MCT-PR semble intacte (178).

Il semble que la reconsolidation, qui a été observée pour des tâches mnésiques de nature différentes, chez des espèces variées et avec l'utilisation de différents agents amnésiants, soit une propriété relativement universelle de la mémoire (179,180). La récupération de la mémoire est suspectée depuis longtemps être un processus constructif par lequel des informations peuvent être intégrées à des connaissances de base d'un organisme. La reconsolidation pourrait appartenir aux mécanismes neuraux par lesquels les mémoires peuvent être accessibles pour des reconstructions ultérieures (177) permettant la formation d'association de nouvelles informations à des souvenirs anciens et réactivés (103).

4.2 Place de la signalisation des β -AR dans la reconsolidation de la mémoire

Plusieurs études approfondies ont pu mettre en avant un rôle essentiel de la signalisation noradrénergique dans la reconsolidation mnésique des souvenirs émotionnels chez l'animal (163,181,182) et chez l'humain en bonne santé (169). Elle semble avoir un rôle majeur dans le NBLA (183), mais son rôle dans la déstabilisation de la MLT-PR reste encore méconnu (184).

Comme dans la consolidation, la signalisation noradrénergique régule probablement la reconsolidation par modulation de la plasticité synaptique. Elle permet une activation et une amélioration de la conductance des NMDAR, qui sont essentiels à la reconsolidation d'une mémoire de peur. Cela pourrait être permis par l'activité de la PKA induite par la liaison de la NA au β -AR. Sachant que la NA est libérée lors de la présentation d'indices à valence

émotionnelle, elle pourra faciliter la plasticité synaptique du NBLA pendant la reconsolidation d'une mémoire émotionnelle (185).

Il a été montré que la reconsolidation d'un conditionnement de peur pouvait être renforcée par des injections intra-amygdaliennes d'agonistes des β -AR (186). Au contraire, le blocage des β -AR par le propranolol, administré par voie systémique (163) ou directement dans l'amygdale (183,186), lors de la réactivation d'un conditionnement de peur semble altérer sa rétention ultérieure en MLT-PR. Cela porte à croire que le propranolol puisse bloquer la reconsolidation d'une mémoire aversive en ciblant spécifiquement l'amygdale (183).

Il semble que cet affaiblissement de la mémoire par le propranolol soit durable et qu'il puisse toucher un souvenir, qu'il soit récent ou ancien (183,187). Une observation intéressante : l'ensemble des aspects d'un souvenir de peur ne paraissent pas tous être liés à la signalisation des β -AR dans la reconsolidation. En effet il a été montré que des injections systémiques de propranolol, lors de la réactivation d'un conditionnement d'évitement passif, réduisait la RC de peur (=immobilisation) contrairement à la RC comportementale d'évitement (qui, elle, ferait appel à une composante déclarative de cet apprentissage) (188).

Même s'il semble exister des différences entre les deux processus (189,190), des études révèlent l'implication de mécanismes moléculaires proches dans la consolidation et la reconsolidation. Dans le NBLA, on retrouverait une stimulation de la PKA et de la MAPK, en réponse à l'activation des NMDAR et des β -AR (89). En effet, il a été observé que le blocage de la PKA (191) et celle de la MAPK (192) après la réactivation de la mémoire altèrent la MLT. Il semblerait que l'activation de ces voies de signalisation, après la récupération d'un souvenir de peur, conduisent à une phosphorylation de CREB (193) et à une nouvelle synthèse protéique (177). Nous pouvons citer la synthèse de l'activity regulated cytoskeleton associated protein (Arc) et de l'early growth response protein 1 (Egr1) (89) (cf. **Figure 8**).

Une autre implication des β -AR pourrait venir d'une découverte récente. L'activation des β -AR des neurones du CA1 de l'hippocampe conduit à l'activation de la PKA. L'activation des NMDAR qui en résulterait aurait une implication dans l'induction de la labilité de la mémoire par une excitabilité accrue de la membrane post synaptique. L'inhibition des β -AR à ce niveau serait susceptible d'interrompre la déstabilisation de la mémoire du contexte de la peur (184). Les recherches actuelles s'intéressent au rôle de la PKM ζ (cf. 3.4.2) dans la reconsolidation. Cette protéine est connue pour son rôle actif dans la pérennité de la MLT (194).

La possibilité de pouvoir agir sur la composante émotionnelle d'un souvenir de peur sans altération de sa composante déclarative implique des perspectives thérapeutiques formidables.

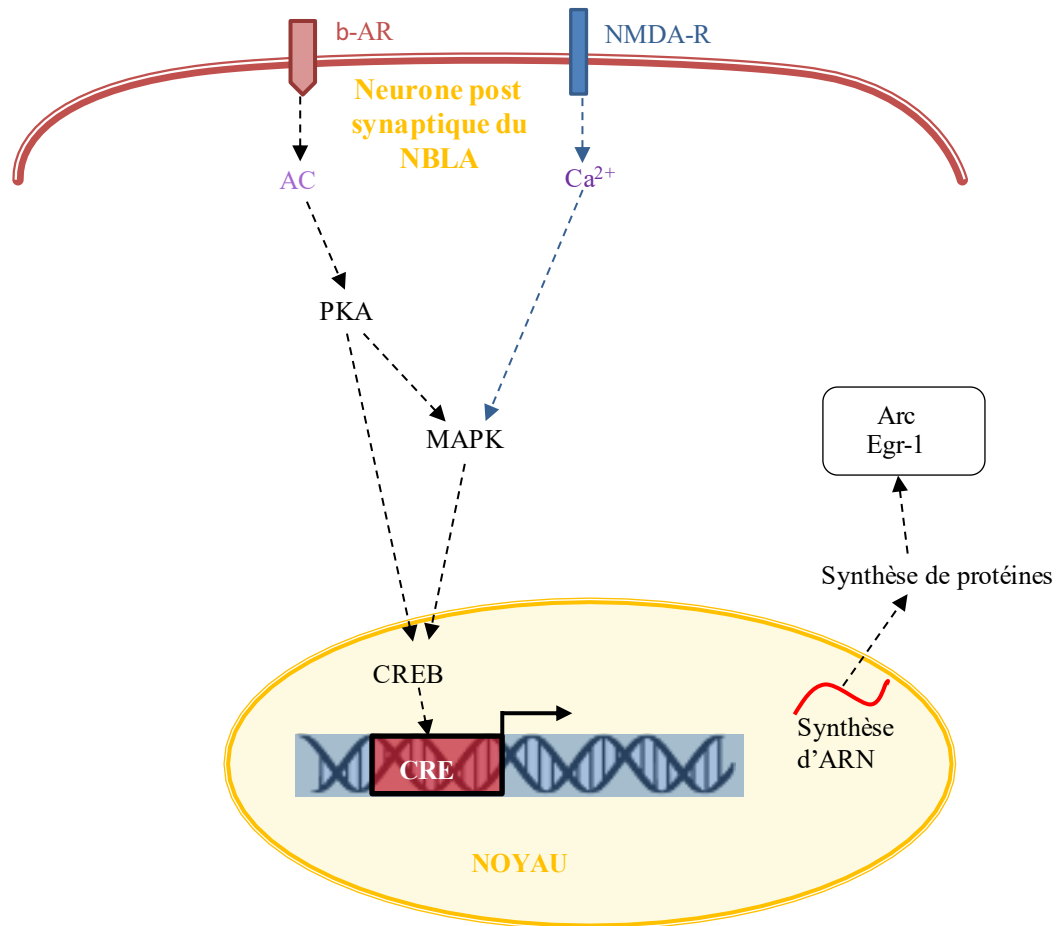


Figure 8: Processus moléculaires intervenant dans la reconsolidation d'un souvenir de peur

Comme dans la consolidation, la reconsolidation est susceptible d'induire l'activation de la PKA qui phosphorylera directement la CREB ou indirectement après l'activation de la MAPK. La MAPK est par ailleurs susceptible d'être activée par l'influx de calcium intra-cellulaire des NMDAR. La CREB peut, dans ces conditions, se fixer sur le CRE et enclencher des mécanismes transcriptionnels. La synthèse protéique en résultant aurait une implication majeure dans la reconsolidation de la mémoire.

4.3 Action du propranolol sur la reconsolidation chez l'humain

A la fin des années 2000, apparaissent les premières études sur la reconsolidation humaine. De nombreuses molécules et procédures n'étant pas applicables en recherche humaine, c'est le propranolol qui s'est naturellement imposé comme le meilleur candidat aux recherches. En 2009, Merel Kindt et ses collaborateurs de l'université d'Amsterdam recrutent 60 étudiants en

bonne santé pour 3 jours d'expérimentations. Au jour 1, les participants ont été soumis à une procédure de conditionnement aversif (association d'une photo d'araignée, le SC, à un choc électrique désagréable, le SI). Les sujets ont été randomisés en trois groupes à J2, deux groupes recevant du propranolol per os et un groupe un placebo. Immédiatement après, le souvenir de l'expérience de la veille était réactivé par une présentation du SC aux sujets d'un des groupes propranolol et au groupe placebo. A J3 le SC est de nouveau présenté et il était constaté que le groupe ayant pris le propranolol avant la réactivation du souvenir ne présentaient plus de réactions émotionnelles, comme démontré par des mesures physiologiques. En revanche, il était constaté que la mémoire déclarative de l'expérience était intacte et les auteurs en concluaient que le blocage des β -AR en période de reconsolidation permettait de perturber sélectivement la synthèse protéique concernant la mémoire émotionnelle (amygdalienne), tout en épargnant la mémoire déclarative (hippocampique) (180). Cette étude a rapidement été reproduite par le même laboratoire, et étendue avec des tests à un mois pour étudier la persistance ou non de cet effet dans le temps. Une fois encore le test à J3 révélait que le propranolol avait permis de diminuer la réponse émotionnelle, et il était cette fois démontré que cet effet était durable à un mois(195)

Dans une méta-analyse de 2013, 8 études sur la reconsolidation ont été retenues, qui consistaient soit en un conditionnement de peur soit en une exposition au récit d'un souvenir désagréable. Dans l'ensemble, les participants ayant reçu du propranolol (n=175) présentaient une diminution de la composante émotionnelle d'un souvenir par rapport aux sujets contrôle. Malgré le faible nombre d'études incluses qui, de plus, ne comprenaient que des sujets sains, les résultats étaient significatifs et suggéraient que l'utilisation du propranolol était une voie intéressante dans le domaine des pathologies psychiatriques impliquant un souvenir à valence émotionnelle négative tel que le TSPT (169).

La grande interrogation à lever était alors l'implication d'une telle découverte sur les populations de sujets malades. Nous verrons qu'en parallèle étaient menées des études visant à étudier la question, et notamment dans le TSPT.

L'hypothèse la plus probable est que, de manière comparable à la consolidation, le blocage des β -AR empêche, au niveau de l'amygdale, le déclenchement de la cascade moléculaire permettant la synthèse de protéine nécessaire au maintien de la MLT (196).

4.4 Points de débat sur la reconsolidation

La récente théorie de la reconsolidation présente encore des zones d'ombre qu'il conviendra d'éclaircir. En effet, des limites à la reconsolidation ont parfois été proposées, mais à envisager avec précautions puisqu'elles n'ont pas toujours pu être reproduites et semblent dépendre des caractéristiques expérimentales (175) :

- Dans certains modèles de conditionnement, elle n'a pas été mise en évidence avec la présentation du SC seul, mais nécessitait l'exposition à tout l'environnement de l'acquisition (197). Pourtant, le contraire a pu être observé dans d'autres études (198)
- Il existe des divergences sur l'ancienneté d'un souvenir et la reconsolidation. Certains auteurs ont mis en avant qu'une mémoire, même ancienne, soit accessible au phénomène de reconsolidation (177) tandis que d'autres équipes ont considéré une trop grande ancienneté d'un souvenir comme une limite à la reconsolidation (199)
- Une intensité d'acquisition très intense de la trace mnésique n'a pas été sujette à la reconsolidation (199). Néanmoins, la remarque a été faite que les conditions expérimentales ne permettaient pas de savoir s'il ne s'agissait pas d'une situation où elle n'était pas simplement plus difficile à induire (175).

Les principaux débats concernent la nature de l'amnésie observée dans les études sur la reconsolidation :

4.4.1 S'agit-il de lésions des tissus engagés dans la mémoire en cause ?

Une théorie postule que le traitement amnésique induit une lésion responsable de l'altération d'une mémoire consolidée puis récupérée (200). Cette suggestion expliquerait les déficits en MLT-PR. La MCT-PR intacte serait expliquée par un certain délai du traitement à détruire le tissu local. Cependant, les animaux amnésiques peuvent être ré-entraînés, démontrant que les structures cérébrales ciblées restent fonctionnelles (198) et des études histologiques d'amygdales ayant reçu une forte dose d'anisomycine lors de protocole de blocage de la reconsolidation, n'ont pas fourni de preuves de dommages tissulaires (177).

4.4.2 S'agit-il d'une altération du processus de stockage ou du processus de récupération ?

Une récupération des performances après l'induction d'une amnésie post-réactivation a été mise en évidence dans plusieurs travaux (175). Le déficit de performance de MLT-PR pourrait donc représenter non pas un re-stockage de la mémoire bloquée, mais plutôt une altération

transitoire de la capacité à récupérer une mémoire intacte (201–203), remettant en question l'existence d'une reconsolidation. De plus, une étude a rapporté une récupération spontanée après 21 jours d'une amnésie résultant de manipulation de la reconsolidation (204). Cette observation serait cohérente avec une altération transitoire de la récupération d'une mémoire existante, mais le protocole expérimental a été par la suite critiqué et d'autres équipes ont conclu à une permanence de l'amnésie après blocage de la reconsolidation (198). Il est important de remarquer que la reconsolidation puisse être la réitération d'un processus mnésique dans une période de temps où la trace mnésique est active (198) mais il reste encore aujourd'hui à déterminer si l'altération des souvenirs réactivés représente une altération des processus de stockage ou une altération de la récupération d'une mémoire par ailleurs suffisamment consolidée (205).

4.4.3 Les mécanismes engagés dans la reconsolidation sont-ils les mêmes que dans la consolidation ?

Les appellations consolidation et reconsolidation laissent entendre que les mécanismes impliqués dans les deux processus soient similaires. Il existe d'ailleurs de nombreux points communs entre les deux phénomènes : Il a pu être proposé que les différences entre les régions et les circuits cérébraux qui facilitent la consolidation et la reconsolidation soient plutôt mineures (206) et puisse impliquer les mêmes voies de signalisation que lors de la reconsolidation (207). Certaines observations vont dans ce sens. Tout d'abord l'existence d'une fenêtre temporelle au-delà de laquelle les manipulations amnésiantes n'ont plus d'efficacité. Ensuite, la nécessité de synthèse protéique (pouvant être inhibée dans les deux situations par des agents pharmacologiques identiques) (177) L'efficacité de certaines molécules, à la fois dans le blocage de la consolidation et de la reconsolidation, par exemple l'anisomyicine (177), ou le propranolol (208) nous mettent également sur la voie de mécanismes communs.

Cependant des différences ont pu être rapportées. Notamment dans la durée de la fenêtre temporelle, plus courte dans la reconsolidation que dans la consolidation (209). Il a aussi pu être observé des différences dans les courbes dose-effet pour un même traitement dans la consolidation et dans la reconsolidation (209).

En l'état actuel des connaissances, la comparaison des résultats des études sur les deux phénomènes reste problématique. Bien souvent les protocoles d'études de la consolidation et de la reconsolidation diffèrent. C'est par exemple le cas des présentations des SI et SC (blocage

de la consolidation après présentation de la paire SC-SI et blocage de la reconsolidation après présentation du SC seul).

4.4.4 Les traitements amnésiques post réactivation éliminent-ils le substrat neurobiologique de la mémoire initialement consolidée ?

Le fait que la MCT-PR ne soit pas perturbée par ces manipulations prouve que la trace mnésique est encore fonctionnelle dans les heures qui suivent. Bien qu'il ne soit pas totalement exclu que la récupération puisse représenter un nouvel apprentissage (175), on sait qu'elle peut entraîner une déstabilisation synaptique (210,211). Certains auteurs supposent que sans une synthèse protéique normale, la morphologie synaptique et les mécanismes qui sous-tendent la mémoire deviendraient dysfonctionnels, voire seraient activement supprimés dans les heures qui suivent la manipulation (175,211). Cette possibilité a également été suggérée dans une étude en analysant le signal BOLD en IRMf (212). D'autres équipes, en constatant la résurgence du souvenir après une amnésie résultant d'un blocage de la reconsolidation, ont prôné un déficit de la récupération du souvenir plutôt qu'un effacement de la trace mnésique (213).

4.4.5 S'agit-il d'un processus d'extinction facilité ou d'une action directe sur la trace mnésique originale ?

Les études sur la reconsolidation impliquent une réactivation de la mémoire, généralement par une présentation non renforcée du SC (=le SC sans le SI initialement associé). Cela est assimilable à de l'extinction. Or, l'extinction est réputée conduire à un nouvel apprentissage qui inhibe la RC initiale (214,215). Un traitement amnésique après réactivation pourrait donc faciliter l'apprentissage de l'extinction (216), entraînant la réduction de la RC observée lors du test de rétention en MLT-PR. Cette interprétation semble peu probable pour plusieurs raisons :

- Il apparaît contradictoire que l'injection dans le NLBA de médicaments ayant des propriétés amnésiques conduise à des effets négatifs sur la consolidation de nouveaux apprentissages, tandis que ce même traitement, lorsque administré après la réactivation d'un apprentissage consolidé, facilite la consolidation de l'extinction (175,198) .
- Les propriétés de l'extinction comprennent le renouvellement (récupération de la performance dans un changement de contexte), la réintégration (récupération de la performance après présentation d'un seul SC) et de la propension de récupérer spontanément la performance au fil du temps (215), et aucun de ces

phénomènes n'a été démontré après administration post-réactivation d'inhibiteurs de la synthèse protéique induisant l'amnésie (198).

- Une mémoire réactivée par une présentation renforcée du SC, est sensible à l'inhibition de la synthèse des protéines comme le montre l'altération de la MLT lors des tests ultérieurs. Cette amnésie ne peut être expliquée par de l'extinction puisqu'il s'agit au contraire d'une mesure de conditionnement (175).

La théorie de la reconsolidation suggère que la réactivation d'une trace mnésique consolidée lui confère un état labile et sensible aux perturbations à partir duquel elle doit se reconsolider. Bien que des différences aient pu être observées lors des observations sur la consolidation et la reconsolidation, des points communs sont évidents entre les deux phénomènes. La recherche dans ce domaine continue, et l'existence d'une fenêtre temporelle de reconsolidation offre d'ores et déjà de possibles opportunités thérapeutiques, notamment dans les pathologies faisant intervenir un souvenir intense, tel que les phobies et les addictions, mais surtout le TSPT.

Il va maintenant nous être possible d'aborder le TSPT à la lumière des connaissances sur la mémoire et sa consolidation que nous avons exposées plus haut. En effet, ce trouble peut être abordé comme un fonctionnement anormal de la mémoire et de l'apprentissage lors de l'exposition à un ETM. Ensuite, nous verrons en quoi ces aspects de la pathologie et les apports récents de la théorie de la reconsolidation pourraient nous offrir de nouvelles opportunités thérapeutiques.

5 ABORD DU TSPT SOUS L'ANGLE DE LA MEMOIRE

En neuropsychologie, le TSPT ne s'apparente pas essentiellement à une pathologie liée au stress mais aussi à une pathologie liée à la mémoire. Les reviviscences de l'ETM, qui s'imposent au malade et ne lui permettent pas de l'oublier, sont envisagées comme un dysfonctionnement de la mémoire associé à des altérations cérébrales fonctionnelles voire structurales (132). Deux hypothèses, non exclusives l'une de l'autre, ont été proposées concernant le développement de la pathologie : une impossibilité d'éteindre correctement la mémoire traumatique et une consolidation trop forte de celle-ci

5.1 Etablissement et défaut d'extinction d'un circuit de peur conditionnée

Après exposition à un ETM, les reviviscences, associées à d'importantes réactions de stress, ne sont pas rares au cours des heures voire des jours qui lui font suite. Progressivement, en situation normale, ces symptômes sont réputés s'estomper. Au contraire, dans la situation du développement d'un TSPT, ils ne diminuent ni en fréquence, ni en intensité, suggérant un défaut d'extinction de la MT (27). Il a pu être mis en évidence, par des mesures électrophysiologiques lors de tests de conditionnement aversif, une résistance à l'extinction chez les personnes souffrant de TSPT. Elle est significativement plus importante chez eux comparés à des individus ayant été exposés à des ETM comparables mais n'ayant pas développé de TSPT (217).

Selon le modèle de la peur conditionnée, lors d'une exposition à un événement stressant, les stimuli sensoriels évocateurs du danger vont atteindre en premier lieu le thalamus sensoriel, site d'intégration des afférences sensitives et sensorielles. Il joue un rôle de « porte d'entrée du cerveau ». De là, ces signaux vont être relayés par deux voies (33,34,40) (cf. Figure 9) :

- *La voie thalamo-amygdalienne* : Voie courte, rapide, imprécise, sous-corticale (non consciente). Elle provoque une activation immédiate de l'amygdale capable de déclencher instantanément une réponse émotionnelle et la mobilisation des défenses de l'organisme. Cela est lié à l'activation du système nerveux autonome (SNA) (accélération du cœur, hyperventilation, pâleur, sudation...) et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (AHHS) (sécrétion des hormones du stress – NA, AD et cortisol – conduisant, entre autres, à une vasoconstriction périphérique, un inotropisme cardiaque positif, une bronchodilatation, la mobilisation des réserves énergétiques ...). Cet état d'alerte s'installe avant même que l'intégration corticale ait lieu et que le cerveau puisse se représenter complètement le danger. En d'autres termes, cette voie prépare l'organisme avant que l'on sache de quoi il s'agit. Ces précieux instants peuvent, en certaines situations, faire la différence pour notre survie.
- *La voie thalamo-cortico-amygdalienne* : Voie longue, précise et consciente mais lente, elle nécessite le double du temps utilisé par la voie courte. L'information est traitée et analysée de façon précise par différentes structures cérébrales. Le thalamus envoie l'information à de multiples régions corticales. Le cortex sensoriel approprié (aires visuelles, aires auditives...) traite l'information sensorielle. Il informe ensuite le CPF et

le CCA qui analysent la situation avec précision, replacent l'évènement dans son contexte et permettent d'évaluer la pertinence du danger. Cette information transite aussi par l'hippocampe qui permet sa comparaison avec des référents dans la mémoire autobiographique. Ces structures, après une analyse fine du stimulus, modulent la réaction de stress initiée par l'amygdale, en la maintenant ou en la freinant puis en l'éteignant une fois le danger écarté.

Douze millisecondes sont nécessaires pour qu'une stimulation atteigne l'amygdale du rat par la voie rapide. Le détour par la voie lente nécessite le double de temps. La voie thalamo-amygdalienne joue un rôle dans la survie de l'espèce en permettant une réponse rapide à une stimulation potentiellement dangereuse (112).

Joseph LeDoux, qui a découvert les principales composantes du circuit de la peur, l'illustre par l'exemple d'un promeneur apercevant l'image floue d'un bâton qui pourrait s'avérer être un serpent. Son thalamus active immédiatement l'amygdale qui enclenche la réaction de peur. Concomitamment le cortex visuel, recevant lui aussi l'information du thalamus analyse de façon détaillée l'image. S'il s'agit d'un serpent, l'alerte est maintenue et les comportements de fuite ou de défense restent mobilisés. S'il s'agit d'un bâton, la fonction amygdalienne est éteinte et l'expression de la peur s'estompe (218). Cet exemple reflète la fonction évolutive de la voie thalamo-amygdalienne, il est préférable de prendre un bâton pour un serpent pendant une fraction de seconde que de subir la morsure d'un serpent identifié trop tard (112).

Dans un système traumatique, la voie thalamo-cortico-amygdalienne ne parvient pas à moduler l'hyperactivité amygdalienne. En effet, l'atténuation ou l'extinction de la réponse émotionnelle ne peuvent se faire ni par la fuite, l'arrêt ou la maîtrise du danger, ni par l'action du cortex et de l'hippocampe. Les structures impliquées dans la voie lente se trouvent dans une situation de sidération du fait de l'absence de solution face à cet évènement qui ne se réfère à aucun apprentissage précédemment acquis. Il en résulte (33) :

- Une persistance de l'activation de l'amygdale avec une réaction émotionnelle qui reste maximale.
- Une hyperactivité du système sympathique dont résulte une surproduction d'AD et de NA.
- Une hyperactivité de l'axe HHS avec également une surproduction d'adrénaline et de noradrénaline en plus de celle de cortisol.

Les taux élevés de catécholamines, de cortisol sont critiques et représentent un risque vital pour l'organisme du fait de leur toxicité. L'AD fait courir un risque cardio-vasculaire (infarctus du myocarde et hypertension artérielle maligne par exemple) et le cortisol conduit à un risque d'hyperglycémie et une neurotoxicité par atteinte des neurones. Le cortisol est susceptible d'enclencher l'apoptose, particulièrement au niveau du CPF et de l'hippocampe. Il a d'ailleurs été constaté dans de nombreuses études en neuroimagerie une diminution de leur volume chez les patients souffrant de TSPT (132). L'hyperactivité du système glutamatergique entraîne, lui, un risque d'épilepsie. Dans ces conditions, l'hippocampe détecte cette suractivité et déclenche un système de secours en stimulant la production d'endorphine par l'hypophyse et la substance grise périaqueducale d'une part, et la production de substances ketamin-like (antagonistes des récepteurs NMDA), d'autre part (40). Ces substances permettent une déconnexion de l'amygdale du reste de ce réseau. Tout se passe finalement comme dans un circuit électrique en surtension : pour éviter une mise en péril de ses composants, il disjoncte.

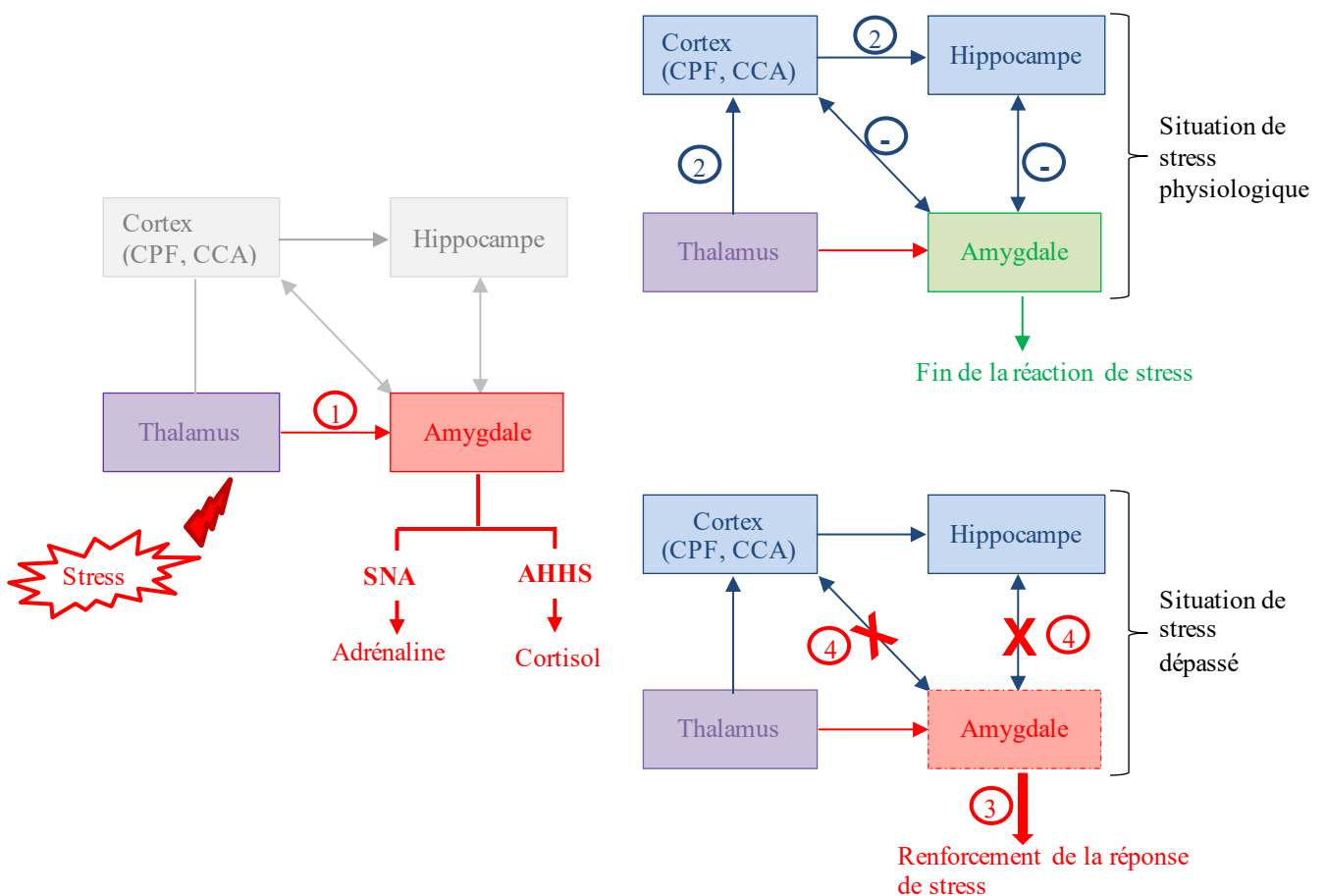


Figure 9: Circuits neuronaux impliqués dans un stress physiologique et dans un stress dépassé

1/ Une situation anxiogène est relayée par le thalamus vers l'amygdale par une voie rapide, dite thalamo-amygdalienne. Il y a instantanément déclenchement d'une réponse de stress (activation du SNA et libération d'adrénaline, activation de l'AHHS et libération de cortisol). Cela permet à l'organisme d'être prêt à réagir activement avant même que la nature du danger soit identifiée.

2/ En parallèle le thalamus relaie l'information vers les structures supérieures (cortex) et vers l'hippocampe. La situation est analysée avec précision. Une fois le danger écarté, ces structures permettent l'extinction de l'amygdale. La réaction de stress s'interrompt. Cette seconde voie, thalamo-cortico-amygdalienne, est plus lente car plus complexe.

3/ En cas de stress dépassé, comme cela peut être rencontré lors de l'exposition à un ETM, les régions corticales concernées et l'hippocampe ne peuvent modérer l'amygdale qui renforce la réponse de stress.

4/ Cette réponse de stress majeure entraîne un risque vital et l'amygdale est déconnectée du circuit. Le cerveau se retrouve coupé des émotions. Cela se traduit cliniquement par des symptômes dissociatifs. Ce phénomène conduit à l'encodage d'un souvenir défectueux pouvant être responsable de symptômes de nature post-traumatique.

Cette déconnexion de l'amygdale, alors que l'exposition traumatique se poursuit, entraîne :

- *Une limitation du risque vital.* L'amygdale étant isolée du circuit, l'activité du SNA et de l'AHHS peut s'atténuer (33,40).
- *Une anesthésie émotionnelle.* Le cortex ne reçoit plus d'informations émotionnelles de l'amygdale mais le thalamus continue de lui transmettre des signaux issus de l'environnement en lien avec le traumatisme qui se poursuit. Le traitement de l'information se fait ainsi sans connotation émotionnelle se traduisant par un état dissociatif avec notamment des symptômes de dépersonnalisation et de déréalisation (33,40).
- *La formation d'une MT.* L'hippocampe, qui ne reçoit plus le contenu de la mémoire implicite émotionnelle de l'amygdale ne parvient pas ou que partiellement à encoder l'événement et à le stocker en mémoire déclarative autobiographique du sujet. L'événement n'est en conséquence pas intégré de façon cohérente, comme un souvenir classique (219). Les conséquences seront, d'une part, une diminution et une fragmentation de la mémoire contextuelle et, d'autre part, un emprisonnement de la mémoire émotionnelle dans l'amygdale. Cela est à l'origine d'un circuit de peur conditionnée permanent. Il implique principalement la voie thalamo-amygdalienne, sans possibilité d'extinction par le CPF, le CCA et l'hippocampe (33).

5.1.1 Approche comportementale

Les réactions émotionnelles conditionnées sont étroitement liées aux souvenirs intrusifs du TSPT car le conditionnement représente une forme de mémoire (113). Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour expliquer la psychopathologie du TSPT (psychologique, psychanalytique, phénoménologique...). Un modèle d'intérêt, dans le cadre de notre travail, est

une approche comportementale. Les approches comportementales sont fondées sur le modèle du conditionnement, une forme d'apprentissage dans lequel l'organisme assimile un stimulus à une réponse. Le TSPT, qui implique un apprentissage de peur, peut être considéré sous cet angle.

5.1.1.1 Théorie des deux facteurs de Mowrer (220)

On considère ici que la plupart des phénomènes d'apprentissage auxquels sont soumis les humains combinent des aspects pavloviens (conditionnement classique) et des aspects skinneriens (conditionnement opérant).

- *Facteur 1 : Le conditionnement classique : Le déclencheur du TSPT :* On considère l'acquisition de l'ETM comme une forme de conditionnement classique (= pavlovien). Cette situation initiale de danger, assimilable au SI, provoque des réactions émotionnelles (anxiété, peur, horreur), physiologiques (stress), cognitives (danger, impuissance, confrontation à la mort) et comportementales (attaque, fuite, inhibition). Lors de l'exposition traumatique, sont aussi présents des stimuli « neutres », c'est-à-dire qui, en temps normal, ne sont pas susceptibles d'enclencher de telles réponses. Il peut par exemple s'agir de lieux, de personnes, d'odeurs, de bruits, de couleurs, de sensations. Ces stimuli neutres, associés à l'ETM, vont, par conditionnement, devenir des SC. Leur présence dans l'environnement pourra ultérieurement produire une réponse conditionnée, c'est-à-dire les mêmes réactions que lors de la situation initiale, comme si le danger était encore présent.
- *Facteur 2 : Le conditionnement opérant : l'évitement, facteur de maintien :* Le traumatisme est un souvenir dysphorique que les malades ont tendance à mettre à distance. Par l'évitement de tout stimulus rappelant l'ETM, ils cherchent à empêcher la manifestation de leurs symptômes. Cette mise à distance étant récompensée par une absence de détresse, les CE seront renforcées par conditionnement opérant (= skinnerien). Ce phénomène, de la même manière que dans les troubles anxieux, conduit au maintien du TSPT, le manque d'exposition au souvenir et aux émotions associées, ne pouvant favoriser l'extinction des symptômes traumatiques. Les conséquences pourront conduire à un repli social, un détachement émotionnel, une agressivité relationnelle et des addictions.

Si certains symptômes du TSPT peuvent être compris comme des RC à un SI traumatique, alors les individus les plus enclins à acquérir des RC en premier lieu, seraient les plus susceptibles de développer de tels symptômes. Cela a pu être suggéré par l'observation que les individus souffrant de TSPT développaient une plus grande facilité dans l'acquisition d'un conditionnement de peur en comparaison à des sujets ayant été exposés à des ETM comparables mais sans développer de TSPT. (217).

5.1.2 Approche cellulaire

Un des postulats de la loi de Hebb avance que la plasticité associative puisse être mise en œuvre lors d'une double stimulation post synaptique. Un neurone post synaptique est stimulé par un signal pré-synaptique fort en même temps que par un autre signal pré-synaptique, faible. Le signal faible sera renforcé par sa relation temporelle avec le signal fort (71). Cette hypothèse reflète aujourd'hui la propriété d'associativité de la PLT. Elle est intéressante pour expliquer un apprentissage associatif simple, tel que le conditionnement de la peur, où une forte dépolarisation des cellules pyramidales du NBLA, provoquée par le SI, aversif, renforce les signaux liés au SC, neutres, co-actifs sur les mêmes neurones (88). Cette convergence des SC et des SI vers le NBLA est essentielle à l'acquisition d'une peur conditionnée. Une activité pré synaptique, liée au SC coïncide avec la dépolarisation post synaptique, liée au stimulus inconditionné (90). La plasticité est alors initiée par le recrutement dans la synapse des récepteurs aux monoamines et des récepteurs glutamatergiques AMPA et NMDA (89,90). La dépolarisation, l'entrée de Ca^{2+} et l'activation de voies de signalisation résultantes vont déclencher les cascades de réactions intra cellulaires, aboutissant à l'induction de gènes et la synthèse de nouvelles protéines qui permettront le renforcement de la synapse (88).

5.2 Une surconsolidation mnésique de l'ETM.

La consolidation mnésique peut être fortement modulée par un stress (27), tel que l'exposition à un ETM. Un des mécanismes à l'origine de cette facilitation de la consolidation est la libération massive d'hormones du stress : glucocorticoïdes, AD et NA. La possibilité pour ces hormones d'améliorer la consolidation de la mémoire, après un événement stressant, peut conférer à un ETM le pouvoir de produire un souvenir fortement conditionné, avec des réponses pathologiques intenses et durables. Selon R.K. Pitman, plusieurs étapes peuvent expliquer la pathogénie du TSPT (113) :

- 1- Un ETM sur stimule les hormones endogènes du stress telles que la NA et l'AD.
- 2- Ces hormones permettent une surconsolidation de la trace mnésique de l'ETM.
- 3- Ce phénomène, aussi qualifié de « superconditionnement », conduit à la formation d'une trace mnésique fortement inscrite.
- 4- Cette trace mnésique se manifeste dans les symptômes intrusifs et la réponse émotionnelle conditionnée du TSPT.

Par la suite, le rappel de l'ETM, par la perception d'états internes (ex : flashbacks) ou par des indices externes associés à l'ETM, sera susceptible d'entraîner de nouveau une libération des hormones du stress, avec pour conséquence un renforcement de cette trace mnésique et des RC associées. Ce cycle de surconsolidation, qui est résumé dans la **Figure 10**, est à l'origine d'un souvenir de plus en plus vivace et susceptible de se réactiver et de chroniciser le TSPT. Ce modèle permet aussi d'expliquer le phénomène de l'expression retardée de certain TSPT : le rappel de l'ETM entraîne un relargage d'hormones qui va progressivement renforcer la trace mnésique conduisant à la transition d'un TSPT « subclinique » en TSPT actif.

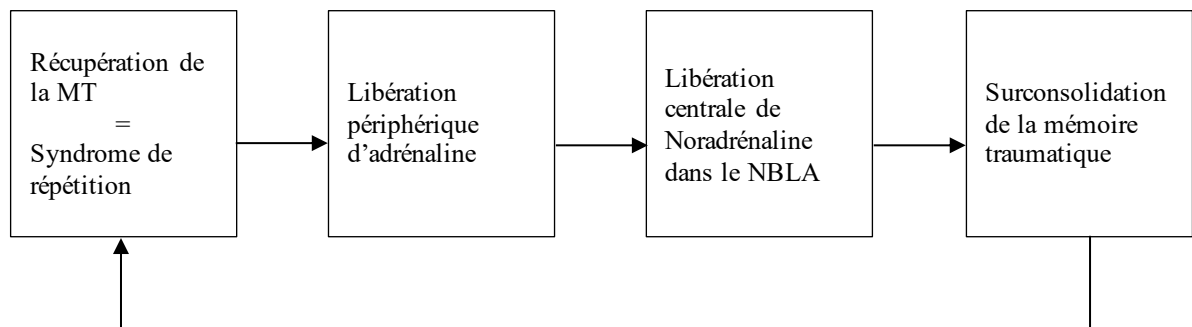


Figure 10: Surconsolidation de la MT au cours du TSPT

5.3 L'expression intrusive de la MT: Le SR.

Le SR est le noyau spécifique de cette clinique qui réalise, de la façon la plus directe, une forme de retour dans le réel des manifestations qui se sont déroulées lors de l'ETM (29). Sa physiopathologie reste encore mal connue, notamment sur la manière dont certains aspects d'un ETM pourront faire l'objet d'intrusions et par quels mécanismes les intrusions se manifestent à la conscience (221).

Un souvenir classique fait appel à la mémoire autobiographique qui contient l'ensemble des informations propres à un individu, accumulées depuis son plus jeune âge. La mémoire

autobiographique est faite de deux composantes qui sont des systèmes de représentations conscientes stockés à long terme (132) :

- *Une composante épisodique* (encodage et stockage des événements personnellement vécus dans leur contexte spatial et temporel d'acquisition).
- *Une composante sémantique* (ensemble de connaissances générales sur soi et sur sa propre vie permettant la représentation de soi).

Un souvenir fait aussi appel à la charge émotionnelle qui lui est associée (25) et implique donc une composante non déclarative, implicite. Les interactions de ces systèmes de mémoires génèrent des souvenirs cohérents qui permettent de construire et de maintenir un sentiment d'identité. Ils nous fournissent la possibilité de revivre mentalement les expériences passées et de se projeter dans le futur (132).

Dans une MT, on a une hypermnésie des aspects centraux de l'ETM (émotionnels surtout) et une faible mémorisation des détails périphériques (132). Il existe aussi un défaut de contextualisation qui mènerait à la surgénéralisation du souvenir et à des altérations des interprétations, représentations et utilisations des stimuli. Les différents aspects du souvenir n'étant pas liés à un contexte spécifique, de nombreux indices non spécifiques pourrait raviver le souvenir de l'ETM. Ces anomalies pourraient être impliquées dans le SR (132). En effet, le SR peut être déclenché par une multitude de situations cliniques. Tout d'abord, l'intrusion peut être spontanée, mais aussi lors d'exposition à des rappels indicés de l'ETM, par exemple des sujets de conversation, des lieux, des personnes, une confrontation à une éventuelle médiatisation de l'ETM... (10,29)

La récupération d'un souvenir pourrait se faire selon deux modes (222) :

- *La récupération générative* du souvenir via des processus *top-down* : elle est intentionnelle et contrôlée.
- *La récupération directe* via des processus *bottom-up* : elle est automatique et involontaire, déclenchée par des indices très spécifiques. Elle concerne les détails sensoriels du souvenir.

La récupération générative permet la reconstruction complète du souvenir autobiographique replacé dans le temps et dans l'espace. Au contraire, la récupération automatique ne permet pas toujours de retrouver le contexte du souvenir, il s'agit plutôt d'une sensation de souvenir (comme la madeleine de Proust) ; et une étape supplémentaire de récupération générative est alors nécessaire pour reconstruire le souvenir complet. Cette dernière étape pourrait être

affectée dans le TSPT et se manifester par le SR (132). Les intrusions mnésiques du TSPT, font fortement revivre les aspects émotionnels de l'ETM à travers des images multisensorielles fragmentaires affranchies d'un contexte spatiotemporel cohérent. En effet, il semble qu'en cas de TSPT, la remémoration consciente de l'ETM soit difficile du fait d'un défaut du processus de récupération générative. Cette anomalie ne permettrait pas la reconstruction complète du souvenir suite à la récupération directe des aspects sensoriels.

La NA est impliquée dans le SR. Tout d'abord, il a été montré que la yohimbine, antagoniste des α 2-AR dont l'action augmente les taux synaptiques de NA, est susceptible d'induire des flashbacks. Il s'agit d'une action spécifiquement centrale puisque les α 2-AR ne sont retrouvés que dans le SNC (223). Aussi, il a pu être constaté que les individus porteurs de délétions dans le gène codant les α 2-AR, qui entraînent donc une augmentation de la NA intra synaptique, étaient plus sujet au flashbacks (224).

D'autre part, il semble qu'une boucle de rétroaction positive se forme lorsqu'une MT, déjà consolidée, refait surface de façon intrusive. Cela pourrait s'expliquer par un état d'hyperadrénergie lors des reviviscences qui renforcerait encore la trace mnésique et conduirait à une encore plus grande probabilité de souvenirs ultérieurs intrusifs (148). Cette « surconsolidation » du souvenir conduit à la formation d'une MT si profondément gravée qu'elle se manifestera par des souvenirs intrusifs et les RC qui leurs sont associées (113).

Enfin, le critère B du DSM-5 énonce que dans le TSPT, un rappel de l'ETM occasionne des réactions physiologiques marquées (10). Ces réactions, par exemple une augmentation de la FC et de la TA, sont corrélés aux taux de NA, augmenté dans le LCR et la circulation générale des patients souffrants de TSPT, en situation de rappel de l'ETM. Cela nous laisse penser que la NA puisse générer les effets aussi bien centraux que périphérique du TSPT (101).

Ces reviviscences peuvent aussi émerger à la faveur d'un état de conscience modifiée, lorsque le système nerveux parasympathique (SNPΣ) est activé (dans les états hypnagogiques de l'endormissement, pendant le sommeil, dans les phases hypnopompiques du réveil, à l'état de veille durant les rêveries diurnes) (3). Le rôle du SNΣ est de mettre l'organisme en état d'alerte et de le préparer à l'activité. Celui du SNPΣ est de lui permettre de se détendre, de récupérer et de se régénérer. Notre cerveau ne peut traiter les informations liées à notre vécu uniquement lorsque le SNPΣ est activé. Dans le TSPT, la MT est maintenue figée dans le temps depuis l'ETM initial. Un déséquilibre se produit dans le SN, empêchant aux processus de traitement de l'information de se dérouler normalement. Les souvenirs traumatiques risquent

d'avantage d'affleurer la conscience dans ces états de relâchement vagotonique, normalement propice à la transformation et à l'assimilation des données (3).

L'étude de l'encodage initial des aspects d'un ETM qui provoqueront le SR sont impossibles. Pour étudier le phénomène il est nécessaire de passer par un modèle expérimental de symptômes intrusifs (procédure du « film traumatique »), utilisé dans les rares études de neuroimagerie portant sur le SR (221). Une seule étude a porté sur les bases neurales de l'encodage de la mémoire intrusive (c'est-à-dire les aspects de la MT qui seront l'objet de reviviscences). Elle suggère une activité augmentée dans l'amygdale, le striatum, le CCA, le thalamus et le cortex occipital ventral (225). Des études d'imageries fonctionnelles lors de provocation de symptôme indiquent une activité accrue dans les régions limbiques et para limbiques, ce qui suggère que ces régions peuvent être impliquées dans le SR (226–229). Une étude en IRMf a porté sur l'activité neurale lors de l'encodage de certains aspects en utilisant un modèle expérimental de « film traumatique ». Il en ressort une activité accrue dans les régions cérébrales impliquées dans la détection des menaces (CCA rostral), le traitement émotionnel, la douleur, l'empathie à la douleur (ex : insula, cingulum antérieure, thalamus), le traitement visuel et l'imagerie mentale (par exemple le cortex occipital ventral). Fait intéressant, il est observé une activité accrue dans le gyrus frontal inférieur gauche (GFIG) pour les scènes du film qui provoqueront des intrusions chez tous les participants. Cela n'était pas le cas pour celles ne déclenchant pas d'intrusions chez certains participants mais ayant le pouvoir de le faire chez d'autres. Concernant les reviviscences spontanées, une activité initiale a pu être observé dans les cortex frontaux moyens et supérieurs suivi d'une activation dans le GFIG. Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse que le GFIG puisse « marquer », lors de l'encodage, l'élément de l'ETM qui fera plus tard intrusion. Le GFIG pourrait ainsi capter l'attention et focaliser la mémoire sur ce « point chaud » (221).

Nous supposons donc que le TSPT puisse être la conséquence d'une mémoire dysfonctionnelle associant de trop puissants mécanismes de conditionnement et de consolidation. Au contraire l'extinction de cette mémoire est insuffisante. La conséquence est l'établissement d'une MT. Celle-ci est immuable, c'est-à-dire qu'elle ne peut être reconstruite comme la mémoire explicite et que l'intensité émotionnelle liée à l'ETM reste inchangée dans le temps. Elle est aussi déclenchée de façon automatique par les SC associés à l'ETM. Elle est enfin intrusive, envahissant toute la conscience et donnant l'impression de revivre au présent (sans reconnaissance lorsqu'elle se manifeste du caractère passé de cet expérience) et à l'identique tout ou partie de l'ETM (33).

Dès lors, nous pouvons nous demander s'il est possible d'agir sur ces phénomènes (extinction, consolidation, reconsolidation) de façon précoce après l'exposition à un ETM pour prévenir le développement d'un TSPT. De même, il serait intéressant de pouvoir interférer sur eux de façon retardée pour prendre en charge un TSPT actif.

6 IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

6.1 Action sur l'extinction : La TCC

Cf. 1.6.2.1

6.2 Action sur la consolidation : Prévention du TSPT par une intervention précoce

Dans les années 2000, plusieurs chercheurs s'interrogent sur la possibilité de transposer les connaissances concernant le blocage de la consolidation humaine par le propranolol d'un souvenir à forte teneur émotionnelle, comme un ETM. Tout d'abord, Pitman et al. en 2002 émettent l'hypothèse que l'administration de propranolol, suffisamment tôt après exposition à un ETM, puisse être efficace dans la prévention du TSPT. Ils ont recruté 41 patients ayant été exposés à un ETM, depuis moins de 6H, à qui ils administrent immédiatement une dose de propranolol, ou de placebo, per os, puis leur donne la consigne de prendre quotidiennement pendant 3 semaines ce médicament. Les résultats à 1 et 3 mois concernant les symptômes auto rapportés et la réactivité physiologique (FC, conductance cutanée (CC), EMG (électromyographie) faciale) sont prometteurs puisque la force du souvenir traumatique chez les patients du groupe propranolol a diminué (9). Une première réplique est publiée en 2004. 19 patients ayant été exposés à un ETM dans les 2 à 20 heures précédentes, et en état d'hyperadrénergicité, un FDR de TSPT, ont été recrutés. Ils ont été répartis en deux groupes selon leur accord, ou non, à recevoir du propranolol. Les résultats ont rapportés une incidence de TSPT ainsi qu'une sévérité moindre des symptômes, à deux mois, dans le groupe ayant reçu le propranolol (230).

Bien qu'encourageantes, ces procédures présentent deux limites importantes. Premièrement, tous les patients exposés à un ETM ne développeront pas un TSPT, le diagnostic ne pouvant être posé qu'après un mois d'évolution. Cette intervention consiste donc à administrer un traitement chez une majorité de patients qui potentiellement n'en présentent pas la nécessité. Deuxièmement, s'agissant d'une intervention très précoce dans la prise en charge des patients exposés à un TSPT, tous n'y auront pas accès étant donné qu'ils ne bénéficient pas

tous d'une prise en charge immédiate, lorsque la fenêtre de consolidation est ouverte. Une intervention sur un TSPT constitué, en s'attaquant à la reconsolidation permettrait de s'affranchir de ces problématiques.

6.3 Action sur la reconsolidation : Le blocage de la reconsolidation mnésique par le propranolol (BRMP) chez l'humain.

La mise en évidence de l'existence d'un processus de reconsolidation dans les études chez l'animal pourrait ouvrir la voie d'applications thérapeutiques. La reconsolidation sous-entend l'ouverture d'une fenêtre temporelle pendant lequel un souvenir est labile. Elle pourrait offrir l'opportunité d'intervenir sur les souvenirs à valence émotionnelle. Cela pourrait présenter un intérêt pour le traitement de troubles impliquant un tel souvenir comme le TSPT, sous réserve qu'interférer sur la reconsolidation humaine soit possible. Cette éventualité a été l'objet de recherches translationnelles.

Une première étude de démonstration de faisabilité par Alain Brunet et al. a été publiée en 2008. 19 patients souffrants de TSPT chroniques ont été recrutés en randomisés en double aveugle avec répartition en deux groupes (propranolol vs. placebo). Les patients recevaient la consigne de raconter l'ETM auquel ils avaient été exposés. Immédiatement après cette procédure de récupération de la MT, ils recevaient soit 40mg de propranolol LI puis 2 heures plus tard 60mg de propranolol LP, soit un placebo. L'objectif était le blocage de la reconsolidation de ce souvenir réactivé. Une semaine après, les participants étaient de nouveau exposés à une procédure de réactivation lors de laquelle étaient enregistrés des paramètres physiologiques (FC, CC, EMG faciale). Les résultats montraient clairement une diminution de la réponse physiologique lors de la remémoration de leur ETM chez les patients du groupe propranolol. Cependant cette première étude présentait l'inconvénient de ne procéder qu'à une seule séance de traitement et d'un échantillonnage trop faible. Un manque de puissance ne permettait pas d'obtenir de significativité statistique concernant la diminution constatée des symptômes de TSPT (19% contre 11%). D'autre part, les patients n'ayant pas de suivi ultérieur, il n'était pas possible d'évaluer la pérennité de la réduction des signes physiologiques de stress (231). Dans les suites de cette première étude, les chercheurs ont cherché à savoir si un plus grand nombre de séances de traitement pourrait conduire à une diminution cliniquement significative. Ils ont aussi voulu évaluer si cette amélioration pouvait se maintenir dans le temps. 3 essais ouverts indépendants, à Boston, Toulouse et Montréal ont été conçus pour étudier ces questions. Il en est ressorti que 6 séances brèves de réactivation de la MT sous propranolol

amélioreraient de façon bien plus importante les symptômes du TSPT qu'une unique séance. De plus cette étude a pu mettre en évidence un effet durable de cette procédure (232). Cet effet durable a été aussi observé dans une étude ultérieure (233) Ces résultats étaient convainquants mais avec toujours un niveau de preuve insuffisant et nécessitaient d'être confirmés par des études randomisées en double aveugle.

C'est en 2018 qu'a pu être publiée une telle étude portant sur 60 patients avec un TSPT. La procédure comportait 6 séances de récupération de la MT par exposition au récit traumatique, 90 minutes après la prise de propranolol LI et LP (pour l'obtention d'un taux plasmatique maximal lors du processus de reconsolidation) ou d'un placebo. L'amélioration était significative dans le groupe propranolol par rapport au groupe placebo, tant sur l'échelle d'auto-évaluation (PCL-S) que sur celle d'hétéroévaluation (CAPS) avec des résultats comparables en intention de traiter et en per protocole (234).

Plusieurs facteurs prédictifs, selon la même procédure, ont pu être évalués dans un essai ouvert portant sur des patients adultes souffrant de TSPT chronique. Il en est ressorti que le sexe pouvait avoir un effet sur l'efficacité du blocage de la reconsolidation par le propranolol puisque les femmes se sont améliorées plus que les hommes. En dehors de cet effet de genre, l'âge, l'existence d'une dépression comorbide, le nombre de comorbidités de l'Axe I du DSM n'ont pas eu d'impact sur l'efficacité de cette technique. Ces résultats étaient cohérents avec les données actuelles de la science concernant la prise en charge des TSPT. Fait intéressant, il a également été constaté que l'ancienneté de l'ETM, une exposition traumatique dans l'enfance (par rapport à un ETM survenu à l'âge adulte) et l'existence d'un trouble de la personnalité borderline n'influaient pas non plus sur la procédure, ces profils étant pourtant réputés plus résistants aux PEC thérapeutiques du TSPT. Cette étude a aussi pu rapporter une amélioration de la qualité de vie des participants. Là encore, ces résultats doivent être confirmés par des études avec des niveaux de preuve supérieurs (235).

Une étude s'est intéressée à l'impact sur le système limbique de 6 séances de réactivation du souvenir traumatique sous propranolol chez des individus diagnostiqués TSPT (236). Des IRMf ont été réalisées, avant et après ce protocole, lorsqu'il leur était présenté des photos de visages arborant des expressions faciales traduisant des émotions négatives. Ce modèle expérimental permet d'exposer les participants souffrant de TSPT à des signaux menaçants et non spécifiques de leur ETM, sachant qu'ils présentent en général une perception accrue de ce type de stimuli (237). Il a été observé chez les patients, dont les symptômes de TSPT s'étaient significativement améliorés, une diminution de l'activité de l'amygdale et une augmentation de

celle du CCA (236). Cette observation est d'intérêt puisque dans le TSPT, les études antérieures utilisant ces expressions faciales, rapportent une hyperactivité amygdalienne et une hypoactivité du CCA (237). De plus, une corrélation entre amélioration clinique sur la CAPS et activité dans le CCA a pu être mise en évidence (236).

6.4 Points de comparaison TCC et BRMP

La TEXP, a démontré une efficacité élevée pour le TSPT (45,46); elle est la seule psychothérapie avec une force de recommandation de grade A (50). Selon une méta-analyse de 2005, une TEXP bien conduite permettrait à 67% des patients de ne plus remplir les critères du TSPT et 56% seraient considérés comme guéris (46). Elle est donc considérée comme le traitement de choix pour le TSPT. (43). Cependant, les taux d'absence de réponse au traitement et les taux d'abandon révèlent que jusqu'à 50% des patients souffrant d'un TSPT ne tireraient pas de bénéfice de la TEXP (238). De plus, l'efficacité de la thérapie n'est pas durable dans le temps, seulement un tiers des patients démontre une amélioration cliniquement significative à long terme (46) et le taux d'abandon est élevé, de 24% à 30% (46,239), suggérant une tolérance limitée de la TEXP par le patient (196). Cela est peut-être dû à la pénibilité des séances (exposition importante, la ré-expérience, intensive et prolongée, de l'événement traumatique) et/ou de l'investissement demandé au patient entre les séances de TEXP (notamment des exercices d'exposition) (196).

Il s'agit d'un traitement qui repose en partie sur l'extinction du souvenir de peur (240). L'extinction affaiblit, mais n'efface pas les souvenirs de peur que ce soit chez l'animal (241) ou chez l'humain (242). L'extinction est un nouvel apprentissage qui se superpose dans le cerveau aux anciens apprentissages de peur (240). Ce nouvel apprentissage atténue l'expression de la peur liée à l'inhibition du CPF (243). Cependant, le souvenir de peur initial reste stocké (244) et demeure susceptible de se réactiver après un stress, un rappel indicé issu de l'environnement ou avec le passage du temps (243).

La reconsolidation n'est, par définition, pas un nouvel apprentissage, mais un ré-encodage de la mémoire d'origine. La BRMP et la TEXP conduisant chacune à une diminution des RC, on peut les comparer sur le plan comportemental. Ce n'est pas le cas sur le plan moléculaire où les deux processus divergent. D'autre part, les deux processus ne semblent pas entrer en compétition, où l'un, dominant, inhiberait le second (196). Ce serait plutôt la nature de la séance de réactivation qui déterminerait lequel des processus entrerait en jeu. En effet, les modalités de la réactivation peuvent varier, notamment :

- La longueur de la séance : Très courte dans la TRC (236) elle est prolongée dans la TCC (40 à 60 minutes) (30).
- Le nombre de présentations du SC (245,246) :
 - Une présentation répétée du SC entraînerait un processus d’extinction,
 - Une présentation unique entraînerait selon les cas :
 - Un processus de reconsolidation lors d’une courte séance
 - Un processus d’extinction lors d’une longue séance.

Nous savons que de brèves séances d’exposition peuvent être responsables d’exacerbation des symptômes (247). C’est pourquoi l’extinction de la peur nécessite de nombreuses présentations du SC, sans le SI associé, pour acquérir un nouvel apprentissage du SC dissocié du SI (102). Les séances de TExp sont donc nécessairement répétées et prolongées : Il s’agit d’une thérapie en 10-12 séances de 90 minutes (248). Au contraire, les séances de BRMP sont courtes et leur nombre est limité. Cela va clairement dans le sens mécanismes distincts.

Pour certains auteurs, il se pourrait que l’extinction et la reconsolidation puissent être activées de façon parallèle par une combinaison des méthodes de réactivation (245). Une observation intéressante portant sur des mesures comportementales d’extinction réalisée dans la fenêtre de reconsolidation (après réexposition à la peur conditionnée) a inhibé de façon permanente l’expression ultérieure de cette peur. En effet celle-ci ne s’est ni manifestée lors de situation de stress, ni lors de rappel de la peur initiale, ni avec le passage du temps. Ainsi, l’extinction réalisée en phase de reconsolidation semble être plus durable que lorsque réalisée en dehors de cette fenêtre temporelle (249).

D’autres auteurs avancent que les observations issues des études de consolidation et de reconsolidation consistent plus à la mise en évidence d’une facilitation de l’extinction que d’un ciblage de ces processus (102). Une approche intéressante est l’hypothèse qu’un taux optimal de NA soit requis pour l’apprentissage. Immédiatement après un stress lié à un ETM ce taux est excessif. Le propranolol pourrait alors ramener la NA à un taux optimal et ainsi favoriser l’apprentissage de l’extinction produite par des thérapies comportementales en phase très précoce (102). Les études concluant en un blocage de la consolidation en phase immédiate, à visée préventive, (9,230) pourraient relever de ces phénomènes (102). Cette hypothèse n’a à ce jour pas été testée. Au contraire, lors d’une séance d’extinction retardée, le stress étant relativement faible, le propranolol pourrait réduire le taux de NA nécessaire à l’apprentissage à un niveau « sub-optimal » et par conséquent diminuer voire s’opposer à l’efficacité de la thérapie (102). Cette remarque ne peut pas s’appliquer à l’utilisation du propranolol dans le

BRMP, qui paraît différent d'une procédure d'extinction, et dont les premières études semblent confirmer l'efficacité.

La TExP requiert des expositions longues à des SC et induit l'apprentissage de l'extinction et la consolidation de cet apprentissage. Les effets de la BRMP ne peuvent être expliqués par un phénomène d'extinction puisque les expositions sont courtes. Il est plus plausible que dans ce cas le mécanisme sous-jacent soit la reconsolidation (186,250). En moyenne les séances de TExP nécessitent 15,6 h (46) réparties sur une dizaine de séances (29). En revanche le BRMP nécessite 6 séances courtes (15 à 20 minutes (234)) puisqu'il n'est pas nécessaire que ces séances soient prolongées (236). Le BRMP pourrait se révéler une thérapie efficace et efficiente dans la PEC du TSPT. La recherche dans ce domaine doit se poursuivre, notamment pour déterminer précisément ses indications et les situations où cette technique simple pourrait se substituer à des thérapies dont la réalisation est plus longue et complexe.

Un protocole de BRMP, développé par le Pr. Brunet et ses collaborateurs de l'Université McGill de Montréal, la Thérapie de la reconsolidation TM (TRC) est facilement utilisable en pratique clinique courante. Nous l'avons utilisée dans notre étude.

Pour conclure, nous retenons que le SR représente :

- Le noyau central de la pathologie : les CE et les CN lui sont intimement lié. Nous avons vu que les CE ont vocation à éviter la manifestation d'intrusion. Concernant l'ACH nous pouvons rapporter que la plus fréquente forme de dépression secondaire au TSPT était la dépression d'épuisement face aux reviviscences. Elle résulte d'un « épuisement psychophysiologique réactionnel à la détresse émotionnelle réitérée lors des reviviscences » (251). Le lien entre SR et HR est aussi très important bien que l'association entre les deux puisse laisser place à une certaine forme d'indépendance.
- L'expression de la MT.

Or, une mémoire réactivée est réputée se trouver, un certain temps, dans un état instable et labile. Elle nécessite une phase de reconsolidation pour retrouver sa stabilité en MLT. Lors de cette période d'instabilité il est possible d'intervenir en modulant ce processus de reconsolidation. Le propranolol aurait le potentiel d'altérer la consolidation de la charge émotionnelle d'un souvenir, à la base de la MT. Le BRMN : s'attaquerait donc à la reconsolidation de la MT tout en laissant intacte la composante épisodique de l'ETM.

Nous émettons donc l'hypothèse que le BRMN, et spécifiquement la TRC ait un impact supérieur sur le CR par rapport aux CE, au syndrome d'altération négative des cognitions et de l'humeur et au syndrome d'altération de l'éveil et de la réactivité.

Partie 2 : Partie clinique

1 Objectifs et hypothèses de travail

1.1 Objectif principal de la recherche

Mesurer l'impact différencié de la TRC sur le score du syndrome de répétition (cluster B) de la PCL-5, entre la séance d'évaluation initiale et la séance finale de traitement, dans le TSPT de l'adulte, tel qu'il est défini par le DSM-5, par rapport aux autres clusters de symptômes (C, D et E).

1.2 Objectifs secondaires

- Mesure de l'évolution du score du SR à travers la PCL-5 de la séance finale à la consultation d'évaluation à un mois.
- Mesure de l'impact de la TRC sur une dépression comorbide à travers l'évolution de la MADRS, de la séance initiale d'évaluation à la séance de traitement finale.
- Mesure de l'impact de la TRC sur un trouble dissociatif comorbide à travers l'évolution de la DES-t de la séance initiale d'évaluation à la séance de traitement finale.

1.3 Hypothèses de travail

Nous avons fait l'hypothèse que l'efficacité de la TRC sur l'amélioration du SR (critère B) du TSPT de l'adulte, tel que défini par le DSM-5, était significativement supérieure que sur l'amélioration des critères C, D et E.

Plus en aval, nous avons émis émettons l'hypothèse que l'amélioration des symptômes du TSPT continuaient de s'améliorer au-delà de la PEC par la TRC. Nous pensions également qu'elle était significativement efficace sur l'amélioration d'une symptomatologie dépressive associée.

2 Matériels et méthodes

2.1 Design de l'étude

2.1.1 Caractéristique

Nous avons réalisé une étude épidémiologique d'observation, descriptive, rétrospective et monocentrique. En effet, notre étude en soins courants, décrit l'évolution d'un cluster de symptômes psychotraumatiques (critères B du DSM-5) au cours d'une prise en charge

spécialisée. Il s'agissait d'une étude non interventionnelle puisqu'elle ne modifiait pas la prise en charge des participants. Les patients inclus présentaient tous les critères du trouble de stress post traumatique tels que définis dans le DSM-5. Ces données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients du Centre Régional de Psychotraumatologie du centre Val de Loire (CRP-CVL), localisé à Tours en Indre et Loire.

La finalité de l'étude était spécifiquement de comparer l'évolution du SR au cours de la TRC dispensée aux patients par rapport aux critères C (CE), D (ACH) et E (HR) du TSPT. La référence utilisée était la PCL-5. Cela se faisait au sein d'une série de cas cliniques, donc sans groupe contrôle. En second lieu, il s'agissait d'évaluer l'évolution des symptômes de TSPT à un mois de la fin de la TRC et d'évaluer l'évolution d'une comorbidité dépressive et de symptômes dissociatifs persistants associés au TSPT. Ce travail est à considérer comme une étude préliminaire.

2.1.2 Population

La population étudiée se compose de patients majeurs souffrant d'un trouble de stress post traumatique ayant consulté au CRP-CVL de novembre 2019 à juin 2020 et ayant bénéficié d'une PEC par BRMP selon le protocole de la Thérapie de la Reconsolidation™ (TRC) du Pr. Brunet et ses collaborateurs de l'Université McGill de Montréal.

Dans un examen à posteriori de leur dossier nous avons relevés ces éléments : âge, sexe, statut marital, statut professionnel, trouble de l'usage de l'alcool ou du cannabis selon les critères du DSM-5, utilisation de benzodiazépines (BZD) et d'antidépresseurs (ATD), nature de l'ETM selon la version française de la Life Events Checklist (LEC), délai écoulé depuis l'ETM, ATCD d'exposition à d'autres ETM, scores de la PCL-5 (sévérité initiale et évolution du TSPT au cours du traitement), scores de la DES-T avant et après le traitement (trouble dissociatif), score de la MADRS avant et après le traitement (comorbidité dépressive).

La participation à l'étude se faisait après information orale et écrite. Les personnes volontaires signaient un formulaire de consentement (**annexe 1**). Il était d'usage de s'assurer de la bonne compréhension de la démarche et de leur droit de refuser de participer et celui de retirer leur consentement à tout moment.

2.1.2.1 Critères d'inclusion

- Patients suivis au CRP-CVL pour un trouble de stress post traumatique.
- Patients ayant bénéficié de la TRC

- Sujets ayant au minimum bénéficié des deux premières séances de la TRC

2.1.2.2 Critère d'exclusion

- Mineur au moment de l'inclusion
- Opposition du patient
- Recours au CRP pour un événement répété
- Dossiers incomplets

2.1.3 Procédure

Le CRP-CVL est un service du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, ouvert le 1^{er} juin 2019. Il est l'un des 10 centres de ce type en France, ouverts dans le cadre d'un plan interministériel d'aide aux victimes initié en 2017. Ils sont coordonnés par le Centre National de Ressources et de Résilience (CN2R) créée à la même occasion et piloté par le CHU de Lille et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP).

Tous les patients ayant recours au CRP-CVL reçoivent, avant la première consultation (S1F), par voie postale ou électronique plusieurs échelles d'auto-évaluation dont la PCL-5, et la DES-t avec la consigne de les remplir. Nous nous assurons, lors de la S1F, qu'elles aient été bien comprises par le patient. Cette consultation initiale correspond systématiquement en une évaluation médicale lors de laquelle peut être posé, ou non, le diagnostic de TSPT. Les comorbidités sont aussi recherchées et notamment un épisode dépressif, à l'aide d'une MADRS.

Une PEC adaptée au patient est envisagée de façon collégiale avant de lui être proposée. Plusieurs options psychothérapeutiques sont envisagées et, dans certain cas le BRMP, selon le protocole de la TRC, peut être proposée, sous réserve de l'absence de CI.

La TRC consiste en 6 séances de traitement (ST1 à STF). Il s'agit de courtes expositions au récit traumatique sous l'effet du propranolol. Nous transmettons une ordonnance au patient afin qu'il ramène le médicament lors de la ST1. Lors de la ST1, les constantes (FC, TA) sont surveillées avant et après la prise du propranolol. La prise de ce traitement se fait la première fois au CRP-CVL pour s'assurer de sa bonne tolérance. La dose de propranolol est adaptée à la taille du patient en considérant son poids idéal, puisqu'il ne diffuse pas dans le tissu adipeux (252). Elle doit être administrée en association d'une légère collation, ce qui permet de limiter la dégradation de la molécule lors du premier passage hépatique (253). Le médicament doit être administré 60 à 90 minutes avant la lecture du récit traumatique pour que son taux plasmatique

soit optimal au moment de la procédure de reconsolidation (254). Durant l'attente, les patients remplissent, en plus des échelles propres à la TRC (IES notamment) une PCL-5 avec la consigne de coter en se référant uniquement à l'ETM ayant motivé la consultation et en se basant sur le mois venant de s'écouler. Ils rédigent aussi le récit de leur souvenir traumatique à la première personne du singulier et au présent. Il est nécessaire de mettre l'accent sur les moments les plus intenses et sur les sensations physiques et psychiques ressenties au temps de l'ETM. Lors des séances suivantes, ST2 à STF, les patients prennent eux-mêmes le propranolol 60 à 90 minutes avant la consultation. Ils remplissent une PCL-5 systématiquement en début de consultation, en se référant cette fois aux symptômes, leur intensité et leur fréquence, rencontrés depuis la dernière visite. Cette mesure permet de repérer l'évolution de leur trouble au fil des séances. Lors de la STF, en plus de la PCL-5, les patients remplissent une DES-t et le praticien évalue les symptômes dépressifs au travers une MADRS.

A l'issue du protocole thérapeutique, il est prévu, pour les patients une visite de contrôle à 1 mois. Une PCL, une DES-T et une MADRS sont réalisées lors de ces consultations.

2.2 Matériel

2.2.1 Evaluation du trouble de stress post traumatique

2.2.1.1 Life Event Checklist (LEC-Fr)

L'échelle Life Events Checklist (LEC) a été développée aux Etats Unis, au centre national pour le trouble de stress post traumatique de Boston (255) et sa traduction française par Alain Brunet e al. que nous utilisons dans notre étude n'est pas à ce jour validée en langue française (256).

Elle répertorie en 17 items auto rapportés l'exposition à des événements potentiellement traumatiques. Suivant qu'ils aient, ou non, été exposés à ces situations au cours de leur vie, les sujets évalués répondent par « oui », « non » ou « NSP » (ne se prononce pas, c'est-à-dire qu'ils ne savent pas, ne se souviennent pas ou ne souhaitent pas répondre). L'item 17, le dernier, permet de faire état, d'un événement traumatique d'une nature n'ayant pas été répertorié par ce listing.

La version anglo-saxonne, validée, de cet inventaire présente une cohérence interne fiable, le coefficient kappa moyen (k de Cohen) étant de 0,61. La fiabilité test-retest est raisonnablement stable pendant environ 7 jours avec $r=0.82$ (255).

2.2.1.2 Post Traumatic Stress Disorder Checklist (PCL-5) (Annexe 2)

La Post Traumatic Stress Disorder Checklist a été mise au point en 1990 au Centre National pour le Stress Post Traumatique. Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation permettant de dépister, de diagnostiquer ou d'évaluer la sévérité d'un trouble de stress post traumatique ou de surveiller l'évolution des symptômes pendant et après le traitement. Initialement, elle comprenait 17 items, notés de 1 à 5, directement issus des critères du trouble de stress post traumatique selon le DSM-IV et pouvait être divisé en trois sous échelles correspondant aux syndromes de répétition, d'évitement et d'hyperactivité neurovégétative. Elle était déclinée en 3 versions, une « civile », une « militaire », et une « spécifique » (257).

Dès 2010, la PCL a été révisée pour s'adapter au DSM-5 et les trois versions ont été abandonnées au profit d'une unique version, la PCL-5 (257). Certains items ont été reformulés et 3 items ont même été rajoutés. La cotation de chaque item a été portée à une évaluation allant de 0 à 4.

La version francophone a été validée en 2016 (256).

Les 20 items constitutifs de la PCL-5 sont regroupés en sous échelles correspondant aux quatre critères du trouble de stress post traumatique tels que définis par le DSM-5 (10). En effet, le trouble de stress post traumatique est aujourd'hui défini cliniquement par 4 critères (=clusters) correspondant aux 4 familles de symptômes du TSPT explorées méthodiquement par la PCL-5 :

- Critère B : symptômes envahissants faisant suite à un ou des événements traumatiques : le SR. Il est exploré par les items 1 à 5 de la PCL-5. La sous-échelle correspondant au critère B peut donc varier de 0 à 20 points. Il a été retrouvé, dans une étude de validation des versions anglophone et francophone de la PCL-5, une bonne consistance interne de la traduction française de cette sous échelle avec un alpha de Cronbach à 0,83 (256). Les 5 symptômes du SR selon le DSM-5, sont explorés à travers 5 items dans la PCL-5 (cf. **Tableau 1**)

Items de la PCL-5 (256)		Correspondances dans le DSM-5 (10)
1	« Souvenirs répétés, pénibles et involontaires de l'expérience stressante »	« Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des événements traumatiques »
2	« Rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante »	« Rêves répétitifs provoquant un sentiment de détresse dans lesquels le contenu et/ou l'affect du rêve sont liés à l'événement »
3	« Se sentir soudainement comme si l'expérience stressante recommençait (comme si vous la viviez de nouveau) »	« Réactions dissociatives (par exemple flashbacks) au cours desquelles le sujet se sent ou agit comme si le ou les événements allaient se reproduire »
4	« Être bouleversé lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante »	« Sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect du ou des événements traumatiques en cause »
5	« Réagir physiquement lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante (par exemple avoir le cœur qui bat très fort, du mal à respirer ou avoir des sueurs) »	« Réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect du ou des événements traumatiques »

Tableau 1: Correspondance entre les items de la PCL-5 et le DSM-5 concernant les symptômes envahissants (critère B)

- Critère C : évitement persistant. Ce critère est exploré par les items 6 et 7 de la PCL-5. Le critère C peut donc, dans sa globalité, varier de 0 à 8 points. La consistance interne est satisfaisante avec un alpha de Cronbach à 0,79 pour le critère C (256).
- Critère D : altérations négatives des cognitions et de l'humeur. Ce critère est exploré par les items 8 à 14 de la PCL-5. Le critère D peut donc, dans sa globalité, varier de 0 à 28 points. La consistance interne pour ces symptômes est bonne avec un alpha de Cronbach à 0,87 (256).
- Critère E : altération marquée de l'éveil et de la réactivité. Ce critère est exploré par les items 15 à 20 de la PCL-5. Le critère C peut donc, dans sa globalité, varier de 0 à 24 points La consistance interne pour ces symptômes est bonne avec un alpha de Cronbach à 0,87 (256).

Pour chaque item, le sujet précise s'il n'a « pas du tout » (coté 0), « un peu », « moyennement », « souvent » ou « extrêmement » (coté 5) été sujet à chaque symptôme évoqué par l'échelle. Ainsi, le score total peut varier de 0 à 80 (257).

Un diagnostic de trouble de stress post traumatique peut être évoqué lorsque le sujet obtient un score de 2 ou plus à au moins un item explorant les critères B et C et au moins deux items explorant les critères D et E, ou lorsque le sujet obtient un score total supérieur à 33/80. Le diagnostic devra être confirmé par un examen clinique (256).

La version française a montré une excellente consistance interne, avec un indice alpha de Cronbach à 0.94 pour sa globalité, et est satisfaisante dans les 4 sous-groupes avec un alpha à au moins 0.79. Elle a de plus montré une très bonne fiabilité test-retest à 21 jours (256).

2.2.1.3 La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – (Annexe 3)

Le MADRS est une échelle d'hétéro-évaluation de la sémiologie dépressive. Elle a été conçue en 1979 par Stuart Montgomery et Marie Asberg qui ont sélectionné 10 items parmi les 65 que contient la Comprehensive Psychiatric Rating Scale (CPRS). Les éléments retenus sont ceux qui sont le plus souvent retrouvés dans la dépression et considérés comme les plus sensibles au changement. Elle est par conséquent utilisée pour évaluer la sévérité d'un épisode dépressif, chez un patient pour qui a été posé le diagnostic de dépression, et fournit également une mesure sensible du changement de la sévérité de l'état dépressif lors d'un traitement antidépresseur (258).

La version française a été validée en 1980 par Pellet et al. (259).

Les 10 items sont explorés par le clinicien au cours d'une consultation pour laquelle il n'a initialement pas été proposé d'entretien structuré ou semi-structuré (260) : tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, réduction de sommeil, réduction de l'appétit, difficultés de concentration, lassitude, incapacité à ressentir, pensées pessimistes, pensées suicidaires). Ces 10 items se scorent de 0 à 6 (0 = pas de présence du symptôme, 6 = forte présence du symptôme). Le score total est obtenu par addition des scores de chaque item, il varie entre 0 et 60. Plus le score est élevé, plus le trouble est sévère.

Différents scores-seuils ont été proposés. Nous retiendrons ceux de Snaith et al., les plus utilisés, dans notre étude : des scores de 0 à 6 n'indiquent pas de dépression, des scores de 7 à

19 indiquent une dépression légère, des scores de 20 à 34 indiquent une dépression modérée, des scores de 35 à 60 indiquent une dépression sévère (261).

En ce qui concerne la fiabilité, la consistance interne est bonne avec un alpha de Cronbach allant, selon les études, de 0,61 à 0,89, tout comme la fidélité inter juge, de 0,76 à 0,98 en fonction de différents auteurs. La corrélation test-retest est de 0,90, traduisant une bonne stabilité et la corrélation intra-classe varie, selon les études, de 0,66 à 0,98 exprimant une bonne fiabilité.

2.2.1.4 Dissociative Experiences Scale Taxon (DES-T) – Annexe 4

La Dissociative Experiences Scale (DES) a été conçu en 1986 par Eve Bernstein Carlson et Franck W. Putnam. Il s'agit d'une échelle d'auto-administrée court composé de 28 items permettant d'évaluer la fréquence des symptômes dissociatifs chez les adultes de plus de 18 ans (262). Les items étudient plusieurs aspects : l'absorption et l'implication imaginaire (la tendance à être absorbé par ses propres activités mentales), la dépersonnalisation et la déréalisation et l'amnésie. Elle est l'outil de mesure de la dissociation le plus largement utilisé à la fois en recherche et en pratique clinique. Elle a été traduite dans de nombreuses langues à partir de la version originale en anglais. La version française a fait l'objet d'une traduction minutieuse, permettant de l'utiliser dans les mêmes orientations que l'échelle originale (263).

Dans la passation, la réponse à chaque item est notée par le sujet grâce à un trait sur une ligne de 10 centimètres graduée de 0 (pas du tout) à 100 % (tout le temps) indiquant la fréquence de survenue des expériences telles que décrites dans le questionnaire puis on fait la moyenne des 28 scores. En population générale, les scores moyens varient entre 3,7 et 7,8 tandis que chez les patients hospitalisés en psychiatrie, ils varient entre 14,6 et 17. Bernstein et Putnam conseillent d'utiliser un cut-off à 30 pour le diagnostic de trouble dissociatif (264) mais un cut-off à 25 comme suggéré par Boon et Draijer (265) est souvent retenu.

Certains auteurs considèrent que la DES manque de spécificité pour mesurer la dissociation (266). En effet, les patients peuvent avoir des scores élevés à la DES basées purement sur l'absorption et l'implication imaginaire et les symptômes de dépersonnalisation modérés sans pour autant se référer pas à une dissociation pathologique (267).

Il existe une déclinaison de la DES, la DES-T, qui utilise 8 des 28 items de la DES. Elle est constituée des items 3, 5, 7, 8, 12, 13, 22, 23 de la DES. La DES-T est plus susceptible de distinguer un état dissociatif pathologique et permettrait d'améliorer en partie la spécificité de

l'outil en limitant les facteurs de confusion (268), c'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser cette échelle.

2.3 Méthode

2.3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la diminution moyenne du score globale du cluster B de la PCL-5 entre le début et la fin d'une TRC.

2.3.2 Critères de jugement secondaires

Nous avons déterminé 3 critères de jugement secondaires :

- Valeur moyenne de la diminution des sous scores du SR sur les PCL-5 de la population étudiée de la fin de la TRC à un contrôle à un mois.
- Valeur médiane de la diminution du score de la MADRS chez les patients déprimés entre le début et la fin d'une TRC.
- Valeur médiane de la diminution du score de la DES-t chez les patients avec des symptômes dissociatifs persistants entre le début et la fin d'une TRC.

2.3.3 Analyses statistiques

Puisque nous avons cherché à mettre en évidence une différence significative entre la diminution du critère B, tel qu'évalué dans la PCL-5, et celle des critères C, D, puis E, il nous a d'abord été nécessaire de prouver une évolution du score globale de la PCL-5, et, plus spécifiquement du critère B avec la dispensation d'une TRC complète. Dans une analyse préliminaire, s'agissant de données appariées de distribution non normale nous avons utilisé un test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon pour comparer les résultats de la PCL-5 entre S1F (évaluation) et la STF (séance de traitement finale). Puis nous avons fait de même spécifiquement pour les résultats du critère B (5 premiers items de la PCL-5).

L'analyse principale cherche à comparer la diminution du score moyen du cluster B alternativement avec celles des clusters C, D et E de la PCL-5 pour l'ensemble des patients. Dans la PCL-5, la notation de chaque cluster est différente (B est coté sur 20 points, C : sur 8, D : sur 28, E sur 24). Nous avons donc commencé par calculer des moyennes pondérées pour chaque cluster afin de les rendre comparables. Ensuite nous avons calculé la différence de ces moyennes pondérées chez chaque patient entre la S1F et la STF pour obtenir la valeur de la diminution du score moyen de chaque cluster entre la S1F et la STF. Nous avons enfin utilisé

des tests non paramétriques de Mann-Whitney pour comparer la diminution des scores du cluster B et celles des scores des clusters C, D, puis F du fait d'une distribution non normale des données et de variances ne pouvant être considérées comme égales. Pour étayer la robustesse de nos résultats, nous avons également réalisé une analyse de sensibilité par un test de Student unilatéral sur échantillon de variance inégale.

2.3.4 Considérations éthiques

Le protocole a été soumis à l'Espace de Réflexion Ethique de la Région Centre-Val de Loire (ERERC) et un avis favorable a été rendu par son groupe éthique d'aide à la recherche clinique pour les protocoles de recherche non soumis au comité de protection des personnes (annexe 5).

Le traitement informatique a été enregistré dans le registre du CHRU sous le numéro 2020_044 et est en conformité auprès de la CNIL.

3 Résultats

3.1 Sélection des dossiers

Lors de notre sélection des dossiers nous avons pu constater que sur la période du 1^{er} novembre 2019 au 30 juin 2020, il a été proposé, au CRP-CVL, la TRC à 29 patients. Parmi eux, trois ne se sont plus présentés au-delà de la consultation d'évaluation. Un patient à qui avait été prescrit des examens complémentaires avant la mise en place du propranolol ne s'est pas représenté et un a été orienté vers une autre thérapie sur avis cardiologique. Nous avons exclu deux patients n'ayant participé qu'à la première séance de traitement (puisque nous ne disposons par conséquent pas de données d'évolution de la PCL-5 après le début de la TRC, l'évaluation de la ST1 se faisant en début de ST2), un ayant refusé de poursuivre et un ayant nécessité une modification des modalités de sa prise en charge (sans rapport avec la TRC). 4 patients étaient en attente de leur ST1 au moment de l'inclusion

Au total nous avons donc inclus 18 patients. Parmi eux :

- Tous ont fini l'intégralité des 6 séances de traitement
- 4 ne se sont pas présentés à la consultation de suivi à un mois.
- Tous ont donné leur consentement.

Nous obtenons des données complètes pour 14 patients. Concernant les 4 autres, il ne nous manque que les données du suivi à un mois.

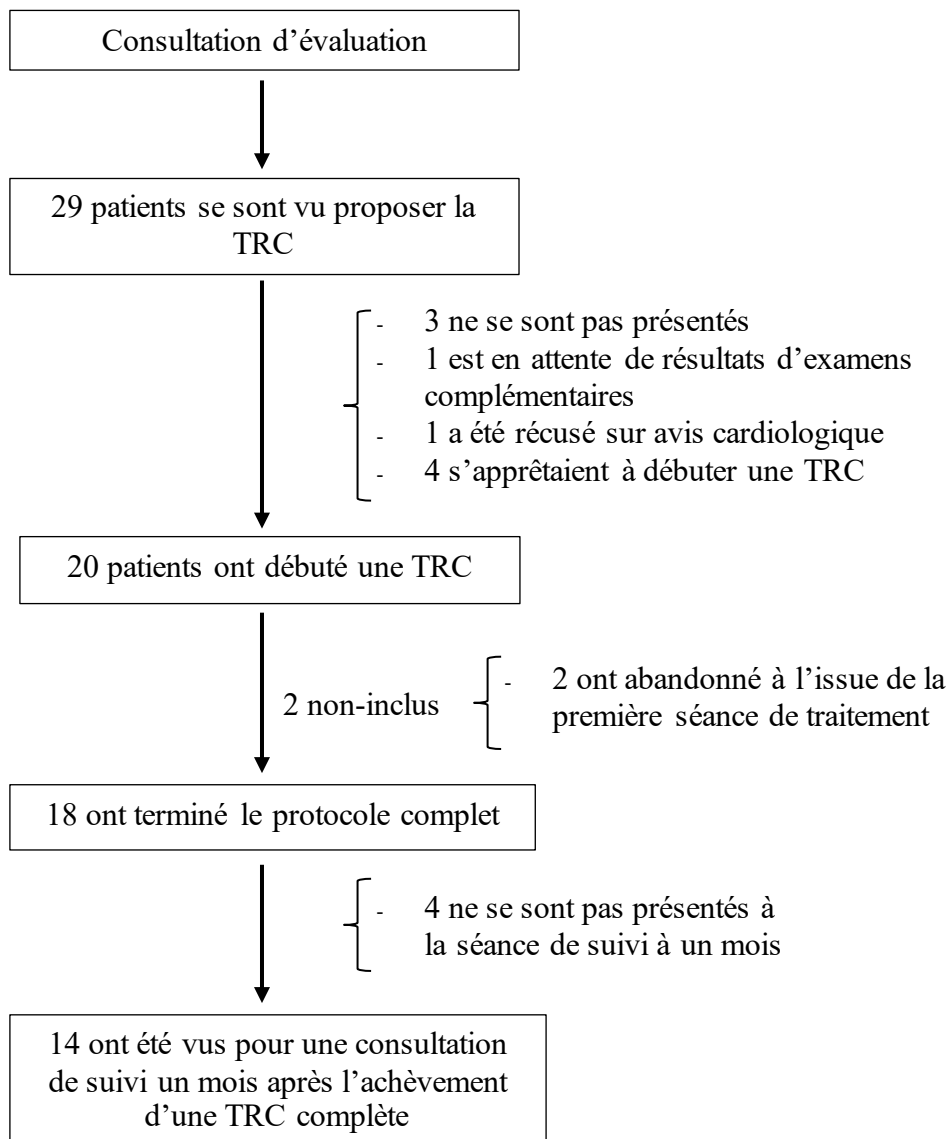


Figure 11: Diagramme de flux

3.2 Statistiques descriptives

3.2.1 Données sociodémographiques

Au total, 11 femmes et 7 hommes ont été inclus, soit un sex-ratio de 1,57 femmes pour un homme. L'âge des patients est compris entre 18 et 63 ans (MOY = 33 ans et ET = 13,5) et un âge médian de 29 ans.

Sur le plan familial, 33,3% étaient célibataires (n=6), 55% étaient en couple (n=10), 5,5% étaient divorcés (n=1) et 5,5% étaient veufs (n=1).

Sur le plan professionnel : 33,3% étaient étudiants ou en formation (n=6), 27,8% avaient une activité professionnelle (n=5), 11,1% étaient retraités (n=2) et 27,8% étaient sans emploi (n=5).

Les caractéristiques sociodémographiques des patients sont détaillées dans le **Tableau 2**.

n (%)	Echantillon total
moyenne ± écart type	n=18
Age (années)	33 ±13,5
Sexe	
Femme	11 (61,1%)
Homme	7 (38,9%)
Situation maritale	
Célibataire	6 (33,3%)
Concubinage	6 (33,3%)
Mariage / PACS	4 (22,2%)
Veuf	1 (5,6%)
Divorcé	1 (5,6%)
Situation professionnelle	
Activité professionnelle	5 (27,8%)
Retraité	2 (11,1%)
Etudiant / en formation	6 (33,3%)
Sans emploi	5 (27,8%)

Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon total

3.2.2 Caractéristiques psychotraumatologiques

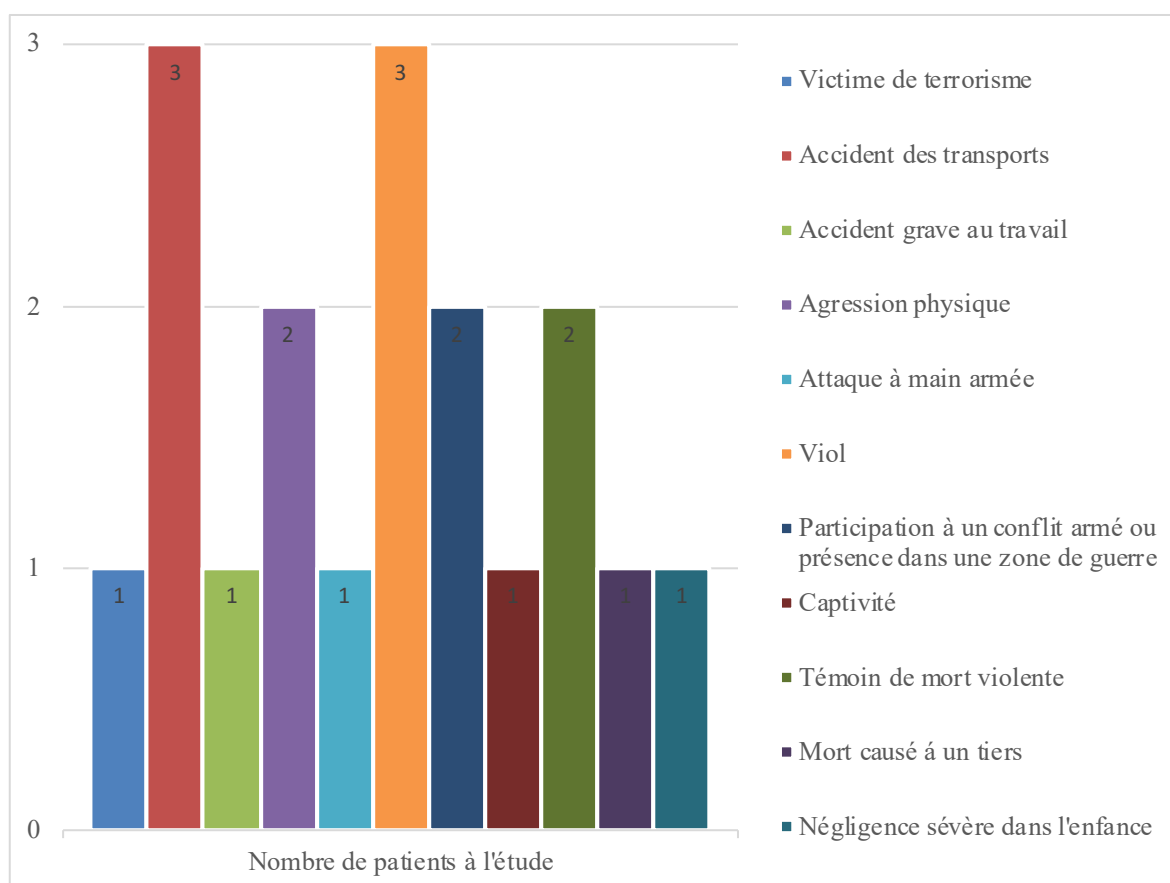
5 patients avaient dans leurs antécédents au moins un autre ETM que celui pour lequel ils consultaient au CRP-CVL, qu'ils aient ou non développé un TSPT au décours. L'ancienneté de l'ETM allait de 2 à 384 mois (soit 32 ans) avec une ancienneté moyenne de 61,1 mois (ET=98) et un nombre médian de mois écoulés depuis l'ETM de 25,5 [+1,75; +384]. 66,6% patients présentaient un TSPT chronique (n=12) tandis que 33,3% patients présentaient un TSPT aigu (n=6) (

Tableau 3).

n (%) Moyenne ± écart type	Echantillon total n=18
Ancienneté ETM (mois)	61,12±98,05
ATCD ETM	5 (27,8%)
TSPT	
Aigu	6 (33,3%)
Chronique	12 (66,7%)
TSPT avec symptômes dissociatifs persistants (DES-t >25)	5 (27,8%)

Tableau 3: Caractéristiques psychotraumatologiques de la population étudiée

La nature de l'exposition traumatique était hétérogène. 61,1% des ETM étaient de nature intentionnelle (n=11) et 38,9% de nature accidentelle (n=7). 27,8% ont été blessés (n=5) dont 16,7% gravement (n=3) et 11,1 % ont eu leur pronostic vital engagé (n=2). La nature des ETM, selon la version française de la LEC est présentée dans le Graphique 1.



Graphique 1: Nature de l'événement traumatique selon la LEC chez les patients à l'étude

3.2.3 Comorbidité dépressive

61,1% des patients (n=11) avaient des scores de MADRS supérieurs à 6 au moment de l'évaluation initiale (S1F) ce qui est évocateur d'un épisode dépressif associé. Les scores de la MADRS sont représentés dans le **Tableau 4**.

n (%) Moyenne ± écart type	Echantillon total (n=18)
0 à 6 : Pas de dépression	7 (38,9%)
7 à 19 : Dépression légère	4 (22,2%)
20 à 34 : Dépression modérée	7 (38,9%)
35 à 60 : Dépression Sévère	0 (0%)

Tableau 4: Evaluation de la comorbidité dépressive par la MADRS

3.2.4 Comorbidités addictives

Les patients à l'étude présentaient peu de comorbidités addictives. Nous avons relevé les données concernant l'alcool et le cannabis. Elles sont représentées dans le **Tableau 5**.

n (%) Moyenne ± écart type	Echantillon total (n=18)
Alcool	
TU Léger	2 (11,1%)
TU modéré	1 (5,6%)
TU sévère	1 (5,6%)
Cannabis	
TU Léger	2 (11,1%)
TU modéré	0 (0%)
TU sévère	0 (0%)

Tableau 5: Comorbidités addictives: Trouble de l'usage (TU) de l'alcool et du cannabis

3.2.5 Antidépresseurs (ATD) et benzodiazépines (BZD)

Les prescriptions médicales d'ATD concernaient 38,89 % patients. (n=7) Chez 22,22% des patients (n=4), il s'agissait d'un traitement prescrit depuis plus d'un mois sans modification de posologie. 11,11% (n=2) ont eu une modification de leur posologie lors de la thérapie et 5,56% (n=1) s'est vu introduire un ATD au cours de la TRC.

Les prescriptions de BZD ne concernaient que 2 patients. Il s'agissait de benzodiazépines de ½ vie courte administrées quotidiennement. Ces données sont rapportées dans le

Tableau 6.

n (%) Moyenne ± écart type	Echantillon total (n=18)
Antidépresseurs	
SERTRALINE	3 (16,67%)
PAROXETINE	3 (16,67%)
VENLAFAXINE + MIANSERINE	1 (5,56%)
Ajustement de l'ATD pendant la TRC	2 (11,11%)
Introduction ATD pendant la TRC	1 (5,56%)
Benzodiazépine	
½ vie courte-Prise quotidienne	2 (11,11%)
½ vie longue--Prise ponctuelle	0 (0%)
½ vie courte-Prise quotidienne	0 (0%)
½ vie longue-Prise ponctuelle	0 (0%)

Tableau 6: Utilisation d'ATD et de BZD dans la population étudiée

3.3 Statistiques analytiques

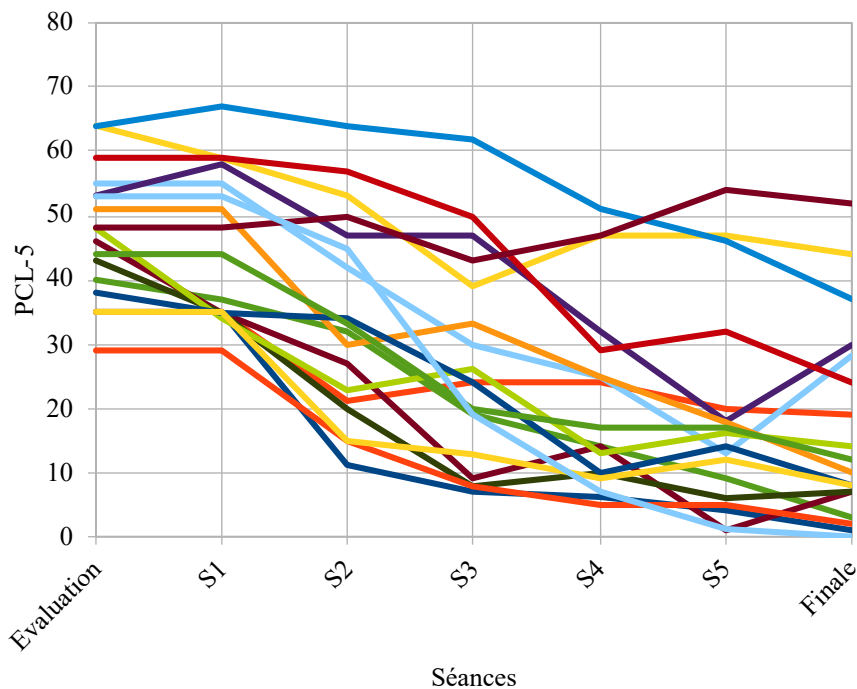
3.3.1 Analyse préliminaire

3.3.1.1 Analyse de l'évolution du score de la PCL-5

Puisque nous avons cherché à comparer le score au critère B de la PCL-5 (cotée de 0 à 80), et les critères C, D, puis E entre la S1F et la STF, il nous a d'abord été nécessaire de prouver une évolution du score de la PCL-5.

Nous avons constaté une différence significative des scores globaux de la PCL-5 entre la S1F et la STF, avec une p-value $p < 0,001$. Cette différence significative se faisait dans le sens d'une diminution. La diminution médiane était de -31 points [-53 ; +4] (la médiane étant l'indicateur de position ayant le plus de valeur dans notre petit échantillon). La TRC était donc dans notre échantillon significativement efficace sur la globalité de la PCL-5.

Le Graphique 2 présente l'évolution du score global de la PCL-5 pour chaque patient au cours de l'intégralité d'une TRC.



Graphique 2: Evolution de la PCL5 par patient en fonction des séances

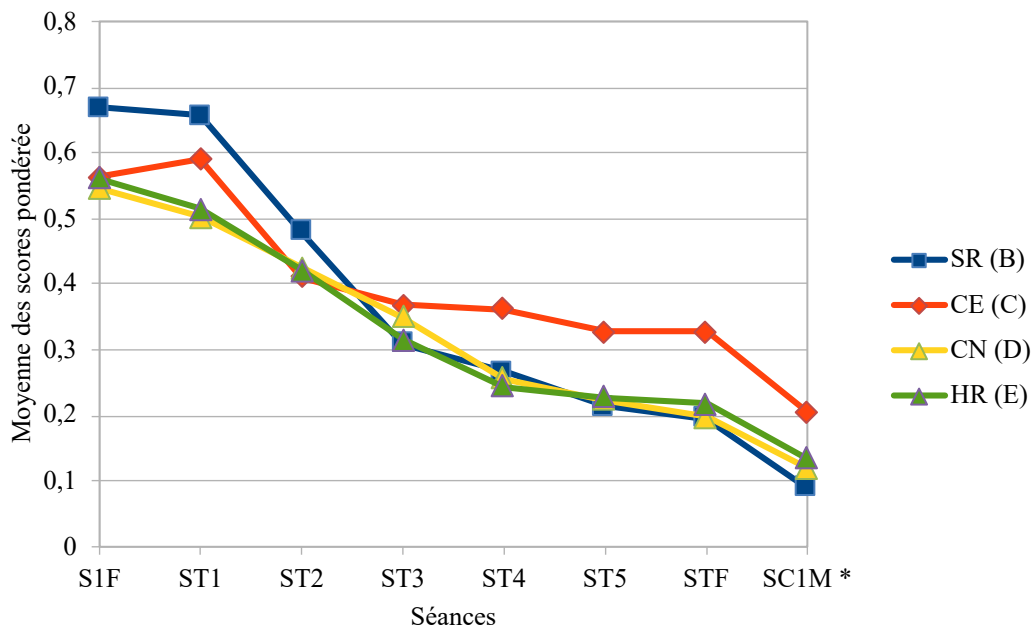
3.3.1.2 Analyse de l'évolution du score global du cluster B

Concernant les scores globaux du cluster B, nous avons constaté une différence significative entre la S1F et la STF, avec une p -value $p < 0.001$. Cette différence significative se fait dans le sens d'une diminution avec une diminution médiane de -10 points [-15 ; +3]. La TRC est donc dans notre échantillon significativement efficace spécifiquement sur le syndrome de répétition (SR).

3.3.2 Analyse principale

L'analyse préliminaire montre une diminution significative du cluster B entre la S1F et la STF. L'analyse principale cherche à comparer la diminution du score moyen du cluster B alternativement avec les clusters C, D et E de la PCL-5 pour l'ensemble des patients.

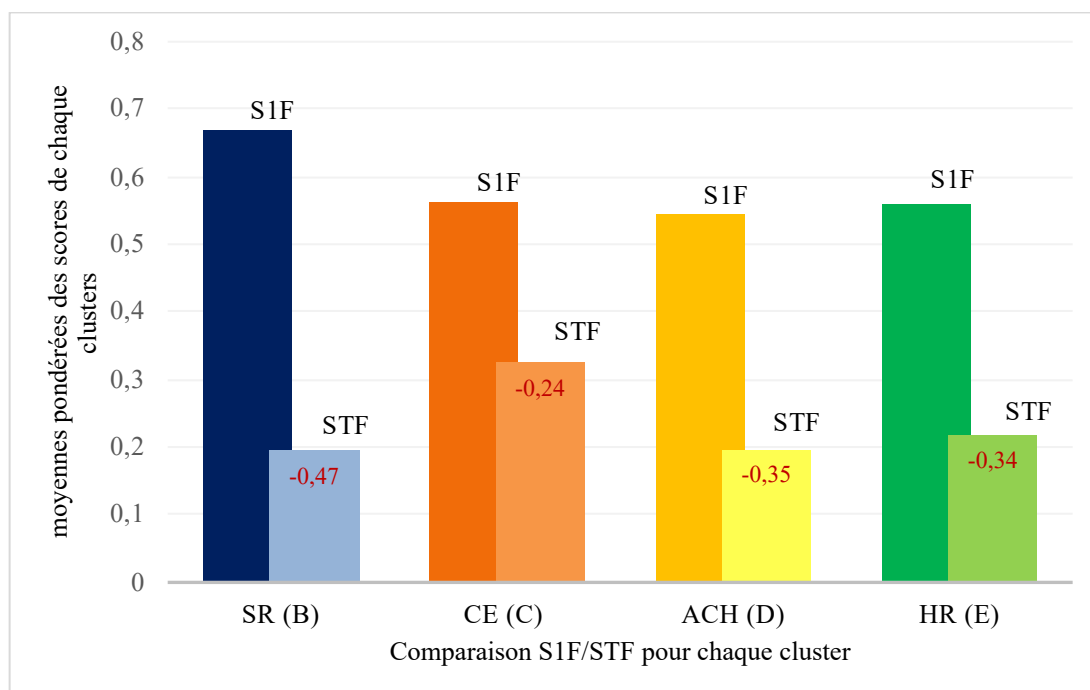
Le Graphique 3 présente l'évolution différenciée de chaque cluster au cours de l'ensemble de la TRC, depuis la S1F jusqu'à la SC1M. Notre analyse statistique s'est focalisée sur l'évolution au cours de la TRC et ne prend pas en compte les résultats entre la STF et la SC1M (cf. objectifs secondaires).



Graphique 3: Evolution des symptômes au cours des séances (18 patients)

Sur le graphique sont présents aussi les résultats entre la STF et la ST1M, qui n'ont pas été pris en compte dans l'analyse statistique de l'objectif principal (cf. objectifs secondaires).

Les résultats concernant notre objectif principal, à savoir, la diminution des scores de chaque cluster de la PCL-5 entre la S1F et la STF sont présentés dans le **Graphique 4**.



Graphique 4: Evolution des scores moyens de chaque cluster de la PCL-5 de la S1F à la STF.

Ainsi, nous avons pu observer sur les PCL-5, au cours de nos protocoles de TRC (n=18), une diminution moyenne de :

- -0,47 points (après pondération du score), soit -69,5% du score du syndrome de répétition.
- -0,24 points (après pondération du score), soit -41,7 % du score des symptômes d'évitement.
- -0,35 points (après pondération du score), soit -63,64 % du score du syndrome d'altération négative des cognitions et de l'humeur.
- -0,34 points (après pondération du score), soit -60,71 % du score du syndrome d'altération de l'éveil et de la réactivité.

Nous avons pu observer des différences significatives entre la diminution des scores (test de Mann-Whitney) :

- Des critères B et C ($p < 0.01$),
- Des critères B et D ($p = 0.01$)
- Des critères B et E ($p < 0.01$).

Pour étayer la robustesse de nos résultats, nous avons réalisé une analyse de sensibilité par un test de Student unilatéral sur échantillon de variance inégale. Ici aussi nous retrouvons des différences significatives : B/C ($p < 0.05$), B/D ($p = 0.03$) et B/E ($p = 0.02$).

3.3.3 Analyses secondaires

3.3.3.1 Mesure de l'évolution du score du syndrome de répétition sur la PCL-5 entre la séance finale et la consultation d'évaluation à un mois.

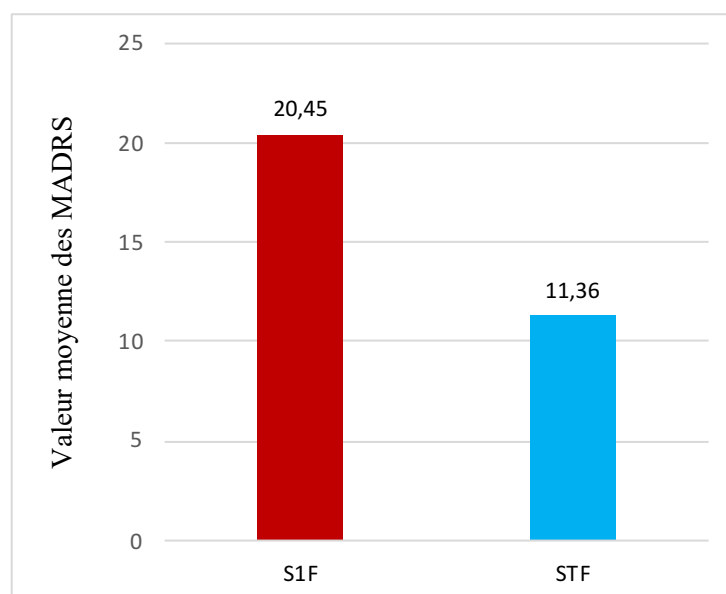
Ici, nous cherchons à savoir si l'évolution de la PCL-5 se poursuit un mois au-delà de la fin de la TRC. Nous retrouvons un score médian d'évolution de 0 [-4 ; +1]. Nous ne pouvons pas émettre de conclusion concernant ces résultats puisqu'un test des rangs signés de Wilcoxon ne met pas en évidence de différence significative entre les STF et la SC1M ($p = 0,24$).

3.3.3.2 Mesure de l'impact de la TRC sur une dépression comorbide à travers l'évolution de la MADRS, de la séance initiale d'évaluation à la séance de traitement finale.

En considérant un score seuil minimum de 7 pour évoquer un épisode dépressif sur la MADRS, nous avons 61,11% des patients (n=11) avec une comorbidité dépressive.

Nous avons pu mettre en évidence une différence significative entre les scores des MADRS de ces patients entre la S1F et la STF (test des rangs signés de Wilcoxon) avec $p < 0.02$. Cette différence significative se fait dans le sens d'une diminution du score médian de -8 points [-22 ; +6]. Dans notre échantillon le score de la MADRS s'améliore donc significativement entre la S1F et la STF chez les patients déprimés.

Dans le **Graphique 5** nous représentons les moyennes des MADRS des patients déprimés lors de l'évaluation initiale et de la STF par une représentation visuelle des résultats, bien que ces valeurs n'aient pas bénéficié d'un test statistique (pas d'intérêt dans notre échantillon de taille limitée).

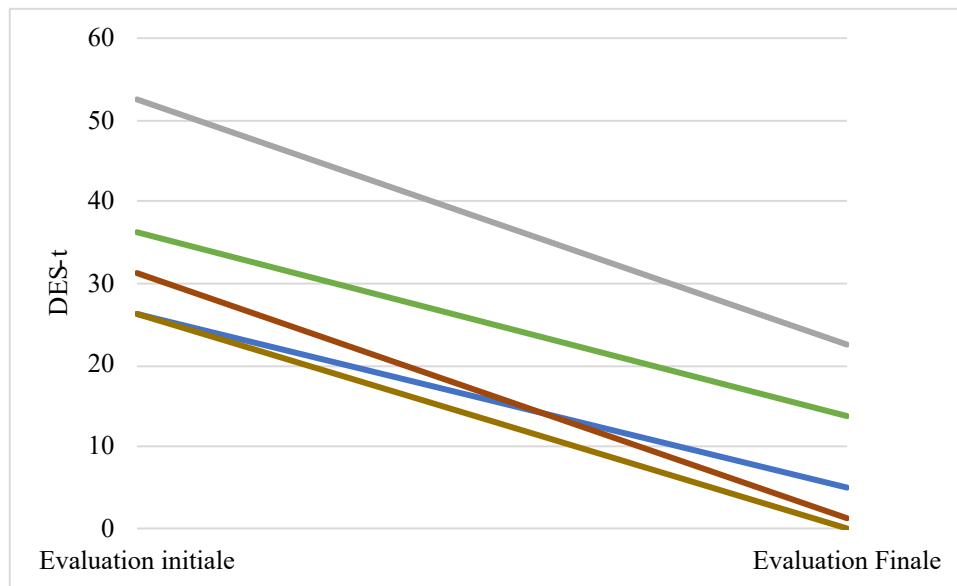


Graphique 5: Evolution de la moyenne des MADRS des patients avec une comorbidité dépressive

3.3.3.3 Mesure de l'impact de la TRC sur un trouble dissociatif comorbide à travers l'évolution de la DES-t de la séance initiale d'évaluation à la séance de traitement finale.

En considérant le cut-off de 25 pour évoquer un trouble dissociatif, nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence significative entre la S1F et la SFT de ces patients (n=5) ($DES-t \geq 25$ à la S1F) (test de Wilcoxon) avec $p = 0.06$. Nous ne pouvons pas émettre de

conclusion quant à l'évolution d'un trouble dissociatif entre la SIF et la STF. Le **Graphique 6** représente l'évolution du score de la DES-t de chacun des 5 patients avec des symptômes dissociatifs persistants mis en évidence lors de l'évaluation initiale.



Graphique 6: Evolution du DES-t par patient (5 patients)

4 Discussion

4.1 Résultats et implications majeures

Le SR est le noyau central du TSPT. Il est l'effraction intrusive de la MT dans le psychisme du malade. Notre étude rapporte que le SR représente la famille de symptômes du TSPT qui répond le plus favorablement à la TRC, du moins pendant la période où elle est dispensée au patient. La diminution moyenne du score global du cluster B de la PCL-5 est de -69,5% dans notre échantillon. Cette évolution du cluster B est significativement différente de celles des 3 autres éléments du carré symptomatique constitutif du TSPT. Ces résultats confirment notre hypothèse principale à savoir que la TRC ait un impact supérieur sur le CR par rapport aux CE, au AHC et au HV. La TRC, étant centrée sur le souvenir d'un ETM bien circonscrit dans le temps, ces résultats pourraient être généralisés aux adultes souffrant TSPT de type I. Concernant le type II, il est plus difficile de tirer ce genre de conclusion puisque l'ETM est de nature répétitive et accompagné d'une menace qui a été prolongée et mal définie dans le temps (3). Néanmoins, ces patients peuvent présenter certains souvenirs plus précis et plus saillants que d'autres. Il n'est donc pas exclu qu'ils puissent bénéficier de ce traitement pour atténuer l'expression de leur MT. Cela sous réserve de l'identification de souvenirs traumatiques prédominants, précis et quantitativement limités. Nos résultats pourraient également permettre

d'affiner les indications de la TRC. Les patients qui présenteraient un TSPT avec une prédominance du SR seraient de bons candidats à la TRC.

Nos résultats préliminaires montraient une amélioration significative des scores de la PCL-5 entre le début et la fin d'un protocole de TRC. La valeur médiane de la diminution de la PCL-5 est de -31 [-53 ; +4] points dans notre échantillon. Cliniquement, cela se traduit par une amélioration des symptômes de TSPT auto-rapportés par les patients. Cela rejoint les conclusions d'études précédentes (169,231,232,234–236), à savoir que le blocage de la reconsolidation mnésique, et plus précisément la TRC, puisse être une méthode efficace pour la prise en charge du TSPT de l'adulte. Elle a de plus, l'avantage d'être efficace car rapide, peu coûteuse et relativement peu contraignante pour le patient. Une focalisation sur le cluster B nous montrait une diminution significative du SR entre le moment où le TSPT est diagnostiqué et le moment de la fin d'une dispensation d'une TRC complète.

Un autre objectif portait sur l'évolution au cours d'une TRC d'une symptomatologie dépressive comorbide au TSPT. Nos résultats révèlent que les patients déprimés de notre échantillon se sont significativement améliorés si l'on s'en réfère à l'hétéro évaluation de la MADRS. L'amélioration constatée se fait dans le sens d'une diminution dont la valeur médiane est de -8 points [-22 ; +6]. De tels résultats ne sont pas surprenants. L'association entre le TSPT et la dépression est élevée (19) donc nous avons une part importante de notre échantillon avec une dépression, au moins légère, selon la MADRS. Il s'agissait de près des 2 tiers de nos patients (61,11%). L'observation de l'amélioration de symptômes dépressifs lors d'une TRC est cohérente avec des constatations issues d'une étude précédente (235). bien que n'utilisant pas la même échelle. La dépression étant fréquemment associée au TSPT et le diagnostic du TSPT intégrant des symptômes dépressifs, la diminution des scores de la MADRS concomitamment à ceux de la PCL-5 semblent cohérents. Ces constatations, bien qu'encourageantes, nécessitent des études plus poussées si elles veulent être confirmées.

Nous avons aussi cherché à évaluer l'évolution de nos patients un mois après la fin de leur thérapie. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir de significativité statistique. Cela est sans doute dû à de moins grands écarts sur la PCL-5 entre la STF et la SC1M qu'entre la S1F et la STF et à un manque de puissance en raison d'un trop faible échantillon. Quoi qu'il en soit l'absence de différence significative ne nous permet pas de conclure en une poursuite de l'amélioration mais elle révèle l'absence d'une perte d'efficacité. Les bénéfices de la TRC se maintiendraient donc au moins un mois après la fin de la PEC. De plus, la représentation graphique (cf **Graphique 3**) porterait à croire en une poursuite spontanée de l'amélioration des

4 clusters chez les patients de notre étude. La poursuite de l'amélioration de la symptomatologie après BRMP a déjà été rapportée chez l'homme sain (195) et spécifiquement avec l'utilisation de la TRC dans le TSPT (232,233).

Notre dernier objectif s'intéressait aux patients chez qui l'évaluation médicale initiale objectivait des symptômes dissociatifs persistants. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de résultats significatifs concernant une amélioration de ces troubles. Cela est dû au manque de puissance du fait d'un faible nombre de patients souffrant d'une telle symptomatologie. Cependant la représentation graphique laisse suggérer une amélioration (cf. **Graphique 3**). Cela est surprenant étant donné que cette symptomatologie est le plus souvent associée au TSPT de type II. Ce résultat demanderait de s'y intéresser plus spécifiquement.

4.2 Forces et faiblesses du travail

La force principale de ce travail est d'apporter un éclairage sur l'évolution différenciée, lors d'une TRC, des 4 clusters de symptômes du TSPT tel qu'il est défini par le DSM-5. Nous mettons ici un accent particulier sur le SR. Cet apport est à considérer pour le TSPT de type I.

De plus, notre étude suggère une nouvelle fois l'intérêt thérapeutique de cette méthode récente et prometteuse et constitue un argument supplémentaire en faveur de l'élargissement de la recherche dans cette voie.

Néanmoins nous sommes face à plusieurs biais :

- Les ATD en constitue un important dans notre étude. Certains de nos patients étaient médiqués par ISRS. 33,33 % (n=6) bénéficiaient d'un traitement par sertraline et paroxétine, deux ISRS spécifiquement recommandés dans la PEC du TSPT. 5,56% (n=1) patients était soigné par venlafaxine et miansérine. Cependant la majorité bénéficiaient de ces traitements sans adaptation posologique depuis plus d'un mois, réduisant la possibilité que l'amélioration des symptômes constatés pendant la TRC ne puisse uniquement être imputée à ces médicaments. Il est nécessaire de rapporter que les ATD retrouvés dans notre étude ne sont pas réputés induire le cytochrome P450 2D6, impliqué dans le métabolisme du propranolol. En revanche la paroxétine en est un inhibiteur puissant et la sertraline, comme la venlafaxine, des inhibiteurs modérés (269). Cette propriété des ATD pourrait être directement impliquée dans une diminution du catabolisme du propranolol. Des études dans ce sens seraient, à notre sens, intéressantes.

- L'ancienneté de l'ETM : Il est très hétérogène dans notre population (MOY 61,1 ET 98,05). 33,33% (n=6) patients répondait au critère d'un TSPT aigu et 66,66% (n=12) à celui de TSPT chronique. Sachant que chez 30 à 50% des cas, les symptômes post-traumatiques disparaissent dans le courant de l'année suivant l'ETM, un certain nombre de nos patients étaient susceptibles de s'améliorer spontanément. C'est un biais qui nous semble majeur.
- Comorbidité dépressive : Le taux élevé de notre échantillon est peut-être surcoté. Il est sans doute lié au fait que nous avons considéré certains patients comme « déprimés » pour une MADRS supérieure à 6/60, ce qui correspond à « une dépression légère ». Cela peut ne pas s'inscrire dans un épisode dépressif caractérisé. De plus, il existe un biais de comorbidité entre TSPT et dépressions (26). Certains éléments diagnostics se superposent et il peut être difficile de distinguer une vraie comorbidité dépressive de symptômes d'allure thymique mais constitutifs d'un TSPT. Néanmoins nos données révèlent la présence de symptômes dépressifs de façon large. Il est intéressant de constater que 38,9 % de nos patients (n = 7) répondait à une MADRS de plus de 19, évocatrice d'une « dépression modérée » ce qui est plus proche des taux retrouvés en population générale. Nous avons retrouvé une différence significative dans le score de la MADRS entre le début et la fin de la TRC se faisant dans le sens d'une amélioration. Si nous ne pouvons conclure sur l'impact de la TRC d'un épisode dépressif caractérisé, nous pouvons conclure en une amélioration significative des symptômes dépressifs dans le cadre de la PEC de nos patients.
- Surtout, il est évident que les observations non contrôlées décrites ici ne peuvent conduire à des conclusions solides, mais elles mettent une fois de plus en avant les opportunités thérapeutiques potentielles de cette procédure.

4.3 Hypothèses

La confirmation de notre hypothèse principale, à savoir que le SR est la manifestation du TSPT qui répond le mieux à ce protocole concorde avec la possibilité que la TRC puisse dégrader la composante émotionnelle d'une MT consolidée. Le mécanisme en cause pourrait être une intervention sur la reconsolidation du souvenir récupéré. Cette récupération est réputée le replacer, un court moment, dans une configuration active et labile. C'est précisément cette

fenêtre d'opportunité qui nous permettrait d'agir lors de la TRC. Cette possibilité de moduler la MT concorde avec l'idée que la mémoire est dynamique et constructive. Sa plasticité, soutenue par des mécanismes neuronaux complexes lui permet de mettre à jour nos souvenirs et de renforcer leur stockage en MLT.

L'amélioration que nous avons constatée sur les symptômes dépressifs pourrait être secondaire à la diminution du SR. Nous savons que la plus fréquente forme de dépression secondaire au TSPT est la dépression d'épuisement face au SR (251). Une explication qui nous paraît envisageable pourrait être que l'amélioration du SR ait un impact favorable sur l'épuisement psychophysiologique réactionnelle à la détresse émotionnelle liée au SR.

Concernant la poursuite de l'amélioration au-delà de la TRC : Nos résultats sont non significatifs pour des raisons que nous avons exposées ci-dessus. Pourtant nos données peuvent laisser soupçonner que l'amélioration se poursuive au-delà de la TRC. Cela a d'ailleurs déjà été observé par d'autres équipes comme nous l'avons déjà mentionné. Si l'on s'en tient à la théorie que le noyau du trouble est la MT et à l'hypothèse que celle-ci a été altérée, il est possible d'envisager que nos patients continuent de s'améliorer d'une façon globale. Si cela venait à être confirmé, une explication pourrait être que les cluster C, D et E du TSPT, ne sont plus entretenus par le SR et la MT qui ont été altérés par la TRC. Cela reste à déterminer.

Nos résultats bien que non significatifs sur les symptômes dissociatifs persistants sont néanmoins surprenant. En effet, cette symptomatologie est le plus souvent associé au trauma de type II. Il se pourrait néanmoins que la TRC agisse sur ce type de symptôme de même qu'elle atténue les flashbacks, considérés comme étant de nature dissociative. Toute conclusion sur ce point est à considérer avec prudence d'autant qu'il nous semble que la DES-t est un outil dont la cotation est parfois difficile et dont l'interprétation doit rester prudente.

On parle d'une pathologie de la mémoire comme étiologie au TSPT. Pourtant c'est un événement environnemental externe qui le provoque. Comme sa dénomination l'indique, elle est de nature traumatique, tout comme l'est une fracture osseuse. Il s'agit d'une blessure qui résulte d'un choc. Mais dit-on à une personne qui vient de se casser la jambe qu'il souffre d'une pathologie osseuse ? Il est important de comprendre que si la mémoire est impactée dans le TSPT, elle ne nous semble pas être la cause profonde de la pathologie. Il y a dans le TSPT, une blessure psychique. Et celle-ci consisterait en une trace mnésique dysfonctionnelle gravée lors de l'ETM, alors que les systèmes de mémoires s'étaient enrayés. Le cœur de la pathologie nous paraît être plus spécifiquement ce souvenir intolérable plutôt qu'une pathologie de la mémoire

au sens large. Il peut causer un retentissement sur la mémoire, mais aussi l'attention, l'humeur, la réactivité. Sur le plan neurobiologique il nous apparaît donc plus précis et plus pertinent de le considérer comme une pathologie de l'engramme. Celui-ci est le support de la MT. Il est capable d'être réactivé par différents stimuli, si ce n'est spontanément. Il est alors récupéré faisant irruption dans le psychisme et renforcé par un phénomène de surconsolidation. La souffrance qu'il entraîne est intense pour le malade qui va donc chercher, par tous les moyens, à éviter les situations offrant l'occasion à la MT de se manifester. Malheureusement cet évitement pérennise le trouble par un manque d'exposition (et donc d'extinction) et le sujet, emprisonné par ce souvenir omniprésent va développer des altérations thymiques et cognitives, des addictions... La peur sera toujours présente et le malade qui la ré-expérimente régulièrement éprouve une sensation perpétuelle de danger qui le plonge dans un état de veille accru afin de se protéger.

L'altération de cette MT, et notamment par la TRC, pourrait conduire cet engramme dysfonctionnel, traumatique à être remanié en une trace mnésique fonctionnelle. Il n'en resterait « qu'un » mauvais, voire très mauvais souvenir, mais un souvenir avec lequel il sera possible de retrouver une qualité de vie acceptable. Le malade pourrait enfin se libérer de cet instant qu'il n'a jamais quitté.

4.4 Ethique et BRMP

Ces méthodes visant la consolidation et la reconsolidation ont soulevé des questions éthiques. Elles sont en fait souvent liées à l'incompréhension de la technique. En 2003, le President's Council For the Study of Bioethical Issues (270), équivalent américain du Comité Consultatif National d'Éthique, dans son rapport *Beyond Therapie*, condamnait fermement cette approche de « thérapie de l'oubli ». Le principal auteur de ce travail reprochait de ne pas permettre l'apprentissage de la gestion de la souffrance ou du chagrin (271), allant, selon *Courrier International*, jusqu'à qualifier le propranolol de « pilule du lendemain pour à peu près tout ce qui cause des regrets des remords, de la douleur ou de la culpabilité » (272). Pourtant le terme de « thérapie de l'oubli » est impropre quand il s'agit du BRMP puisque seule la composante pathologique d'une mémoire de peur, à l'origine d'une condition pathologique, est altérée, tandis que la composante déclarative de ce même souvenir reste intacte (180). De plus, il n'y a pas avec cette approche de perturbation des souvenirs autres que ceux qui sont réactivés (163,180,273). Ce type de prise en charge ne permet pas d'oublier les expériences de vie mais diminue la souffrance liée à un événement « anormal ». Elle permet une amélioration de la

qualité de vie (235), ayant été gravement perturbée par la survenue de l'ETM qui ne doit pas être considéré comme un simple « coup dur » mais comme une véritable blessure de l'appareil psychique (29). Comme l'a écrit Graham Green dans *la Puissance et la Gloire* (1942), « personne ne sait combien de temps peut durer une seconde de souffrance ». Cette blessure, liée à un événement anormal, a en effet le pouvoir de retentir sur le restant d'une vie. La possibilité d'aider au mieux une personne à s'extraire de sa souffrance, et lui permettre de surmonter cette cassure dans le cours de sa vie nous semble être une démarche assurément éthique.

Références

1. Roques J. Chapitre II - Le traumatisme psychique. Que Sais-Je. 4 juill 2016;26-44.
2. Battesti M. Histoire de l'isolement d'un concept: le traumatisme psychique. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique*. Mona éditions. 2017. p. 7-21.
3. Josse E. *Le traumatisme psychique chez l'adulte*. Louvain-La-Neuve (Belgique): De Boeck supérieur; 2019.
4. Josse E. La nostalgie des soldats des guerres d'Empire. *Eur J Trauma Dissociation*. 1 janv 2019;3(1):57-62.
5. Josse E. Le vent du boulet des soldats des guerres d'Empire. *Eur J Trauma Dissociation*. 1 mai 2019;3(2):143-5.
6. Brillon P. Le stress post-traumatique [Internet]. *Troubles mentaux et psychothérapies*. Éditions Sciences Humaines; 2016 [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/troubles-mentaux-et-psychotherapies--9782361063917-page-55.htm>
7. Kédia M. Historique de la prise en charge du trauma en psychiatrie. In: Sabouraud-Séguin A, éditeur. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie*. Dunod. Malakoff; 2013. p. 2-12.
8. Boriello C. Etude de l'impact du protocole « Paris Mémoire Vive » chez des victimes souffrant de Trouble de Stress Post Traumatique: traitement par blocage de la reconsolidation mnésique ou thérapie d'exposition. 2019.
9. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2002;51(2):189-92.
10. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
11. Ferreri F, Peretti C-S, Ferreri M. Pathologie psychotraumatique, pathologies secondaires à des traumatismes majeurs, stress aigu et état de stress posttraumatique. In: Rouillon F, Guelfi J-D, éditeurs. *Manuel de psychiatrie*. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012. p. 234-41.
12. Vaiva G, Jehel L, Cottencin O, Ducrocq F, Duchet C, Omnes C, et al. Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *L'Encéphale*. 1 déc 2008;34(6):577-83.
13. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in the Community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juill 1998;55(7):626-32.

14. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):21-7.
15. Chaudieu I, Canini F. Bases générales des troubles liés à une exposition traumatique. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique.* Mona éditions. 2017. p. 67-77.
16. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1995;52(12):1048-60.
17. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* déc 2002;47(10):923-9.
18. Chaudieu I, Norton J, Ritchie K, Birmes P, Vaiva G, Ancelin M-L. Late-life health consequences of exposure to trauma in a general elderly population: the mediating role of reexperiencing posttraumatic symptoms. *J Clin Psychiatry.* juill 2011;72(7):929-35.
19. Sabouraud-Séguin A, de Foucault V. Comorbidité. In: Kédia M, Sabouraud-Séguin A, éditeurs. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie.* Dunod. Malakoff; 2013. p. 193-200.
20. Jehel L, Arnal R, Carmelo D, Sigward J, Howard N. Les troubles dépressifs et la crise suicidaire. In: Lopez G, éditeur. *Traiter les psychotraumatismes.* Paris: Dunod; 2016. p. 296-307.
21. Ferrada-Noli M, Asberg M, Ormstad K. Suicidal behavior after severe trauma. Part 2: The association between methods of torture and of suicidal ideation in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* janv 1998;11(1):113-24.
22. Boumendjel M, Benyamina A. Les troubles addictifs. In: Lopez G, éditeur. *Traiter les psychotraumatismes.* Paris: Dunod; 2016. p. 308-21.
23. Manett A. Comorbidités psychiatriques et somatiques du PTSD chez le sujet âgé. *Eur Psychiatry.* nov 2015;30(S2):S55-S55.
24. Pichené C. Les Psychotraumatismes - La Réponse du Psy [Internet]. lareponsedupsy.info. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lareponsedupsy.info/Psychotraumatisme>
25. Mouchabac S, El-Hage W, Ferreri F. La mémoire intrusive dans le trouble de stress post-traumatique : apport de la neuroimagerie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 déc 2016;174(10):848-52.
26. Birmes P, Yroni A, Camille C, Lamy P, Dupuch L, Bourcier A, et al. Critères cliniques du trouble de stress post-traumatique chez l'adulte. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique.* Mona éditions. 2017. p. 163-73.
27. Villain H, Rouillet P. Le trouble de stress post-traumatique comme pathologie de la mémoire. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique.* Mona éditions. 2017. p. 371-81.

28. Brewin CR, Gregory JD, Lipton M, Burgess N. Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev.* janv 2010;117(1):210-32.
29. Cremniter D, Laurent A. Syndrome de stress post-traumatique : clinique et thérapie. *EMC - Toxicol-Pathol.* 1 déc 2005;2(4):178-84.
30. Pariente K. Théorie et thérapies comportementales et cognitives. In: Kédia M, Sabouraud-Séguin A, éditeurs. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie.* Dunod. Malakoff; 2013. p. 313-27.
31. Lopez G. Le Psychotraumatisme. In: Lopez G, éditeur. *Traiter les psychotraumatismes.* Paris: Dunod; 2016. p. 4-28.
32. Kédia M. Addictions. In: Sabouraud-Séguin A, Kédia M, éditeurs. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie.* Dunod. Malakoff; 2013. p. 174-9.
33. Salmona M. Mémoire Traumatique. In: Kédia M, Sabouraud-Séguin A, éditeurs. *L'Aide-mémoire de psychotraumatologie - 2e éd - en 49 notions* [Internet]. Dunod. Malakoff; 2020 [cité 11 août 2020]. p. 208-19. Disponible sur: <https://www.hachette.fr/livre/laide-memoire-de-psychotraumatologie-2e-ed-en-49-notions-9782100593330>
34. Lopez G. Circuit Limbique. In: Kédia M, Sabouraud-Séguin A, éditeurs. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie.* Dunod. Malakoff; 2013. p. 204-7.
35. Sabouraud-Séguin A. Etat de tress post-traumatique. In: Kédia M, Sabouraud-Séguin A, éditeurs. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie.* Dunod. Malakoff; 2013. p. 40-5.
36. Lanius RA, Brand B, Vermetten E, Frewen PA, Spiegel D. The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: rationale, clinical and neurobiological evidence, and implications. *Depress Anxiety.* août 2012;29(8):701-8.
37. Klein G. Trauma Complexe [Internet]. *Thérapie-Traumatisme.* 2017 [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.therapie-traumatisme.com/trauma/trauma-complexe/>
38. Ducrocq F, Molenda S, Vaiva G. Traitement de l'état de stress post-traumatique : approche pharmacologique et psychothérapeutique. In: Senon J-L, Jonas C, Voyer M, Gravier B, Millaud F, éditeurs. *Psychiatrie légale et criminologie clinique.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
39. Steckler T, Risbrough V. Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches. *Neuropharmacology.* févr 2012;62(2):617-27.
40. Morali D. La chimiothérapie dans le Trouble de Stress Post-Traumatique. In: Lopez G, éditeur. *Traiter les psychotraumatismes.* Paris: Dunod; 2016. p. 200-11.
41. Al Joboory S, Soulan X, Lavandier A, Saint Jammes JT, Dieu E, Sorel O, et al. Psychotraumatologie : prendre en charge les traumatismes psychiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 sept 2019;177(7):717-27.

42. Haute Autorité de Santé (HAS). Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf
43. Kramer U. Individualiser la thérapie d'exposition pour le stress post-traumatique : le cas de Caroline. *Psychotherapies*. 29 avr 2013;Vol. 33(1):13-27.
44. Foa EB, Rothbaum BO. *Treating the trauma of rape: Cognitive-behavioral therapy for PTSD*. New York, NY, US: Guilford Press; 1998. xviii, 286 p. (Treating the trauma of rape: Cognitive-behavioral therapy for PTSD).
45. Foa EB, Dancu CV, Hembree EA, Jaycox LH, Meadows EA, Street GP. A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing posttraumatic stress disorder in female assault victims. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(2):194-200.
46. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. févr 2005;162(2):214-27.
47. Shapiro F. Efficacy of the Eye Movement Desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *J Trauma Stress*. 1989;2(2):199-223.
48. Guillerd P. EMDR. In: Kédia M, Sabouraud-Séguin A, éditeurs. *L'aide-mémoire de psycho-traumatologie*. Dunod. Malakoff; 2013.
49. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France). *Référentiel de psychiatrie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2014.
50. Ait Aoudia M, Vlahogiannis M. La thérapie EMDR : principes, indications. In: Lopez G, éditeur. *Traiter les psychotraumatismes*. Malakoff: Dunod; 2016. p. 144-60.
51. Raynaud de Prigny P, Carl T. L'EMDR, une thérapeutique efficiente des troubles de stress post-traumatiques. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique*. Mona éditions. 2017. p. 401-8.
52. Gonthier C, Hot P. Apports de l'électroencéphalographie à la compréhension de la mémoire. *Rev Neuropsychol*. 2013;Volume 5(4):243-54.
53. Squire LR, Knowlton B, Musen G. The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*. 1993;44:453-95.
54. Silbernagl S, Lang F. *Atlas de poche de physiopathologie 2e édition* [Internet]. Médecine Sciences Publications. Paris: Lavoisier; [cité 9 mai 2020]. 427 p. (Atlas de poche). Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/atlas-de-poche-de-physiopathologie-9782257204035.html>
55. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, éditeur. *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. Academic Press; 1974 [cité 9 mai 2020]. p. 47-89. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079742108604521>

56. Baddeley A. Working memory. New York, NY, US: Clarendon Press/Oxford University Press; 1986. xi, 289 p. (Working memory).
57. Mémoire [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>
58. Deschamps R, Moulignier A. La mémoire et ses troubles. EMC - Neurol. 1 nov 2005;2(4):505-25.
59. Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. Science. 19 janv 1990;247(4940):301-6.
60. Kaouane N. Mémoire émotionnelle normale et pathologique : implication des glucocorticoïdes intra-hippocampiques [Internet] [thesis]. <http://www.theses.fr>. Bordeaux 1; 2010 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2010BOR14203>
61. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. Neuron. 20 oct 2005;48(2):175-87.
62. Canini F, El-Hage W, Garcia R. Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique. LaRéponseDuPsy. Villers-lès-Nancy: Mona édition SAS; 2017. 488 p.
63. McGaugh JL, Cahill L. Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory storage. Behav Brain Res. 1 févr 1997;83(1):31-8.
64. Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 100 Years of Consolidation— Remembering Müller and Pilzecker. Learn Mem. 3 janv 1999;6(2):77-87.
65. James William. Précis de psychologie / William James ; traduit de l'anglais (Etats-Unis) par Nathalie Ferron édition et présentation de David Lapoujade. Paris: Les Empêcheurs de penser en rond; 2003. 433 p.
66. Burnham WmH. Retroactive Amnesia: Illustrative Cases and a Tentative Explanation. Am J Psychol. 1903;14(3/4):118-32.
67. W. McDougall. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss. 1901;10(39):388–394.
68. Duncan CP. Habit reversal induced by electroshock in the rat. J Comp Physiol Psychol. 1948;41(1):11-6.
69. Duncan CP. The retroactive effect of electroshock on learning. J Comp Physiol Psychol. 1949;42(1):32-44.
70. Neural mechanisms of learning and memory. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1976. xiii, 637 p. (Rosenzweig MR, Bennett EL. Neural mechanisms of learning and memory).
71. Hebb Donald Olding. The organization of behavior: a neuropsychological theory / D. O. Hebb,... New York: John Wiley & Sons; 1949. xix+335. (A Wiley book in clinical psychology).

72. Purves D, éditeur. Neuroscience. 3rd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Publishers; 2004. 811 p.
73. Scoville WB, Milner B. Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 févr 1957;20(1):11-21.
74. Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol*. avr 1995;5(2):169-77.
75. Les lésions qui rendent amnésiques [Internet]. Le cerveau à tous les niveaux! [cité 11 août 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_07/d_07_cr/d_07_cr_oub/d_07_cr_oub.html
76. King FA. Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat. *J Nerv Ment Dis*. 1958;126:57-63.
77. Robinson E. Effect of amygdectomy on fear-motivated behavior in rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1963;56(5):814-20.
78. Goddard GV. Amygdaloid stimulation and learning in the rat. *J Comp Physiol Psychol*. 1964;58(1):23-30.
79. McGAUGH JL. Strychnine Effects on Discrimination Learning in Mice: Effects of Dose and Time of Administration. :6.
80. Gold PE, Van Buskirk RB. Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behav Biol*. févr 1975;13(2):145-53.
81. Katz J, Halstead W. Protein organization and mental function. *Comp Psychol Monogr*. 1950;(20):1-38.
82. Flexner JB, Flexner LB, Stellar E. Memory in Mice as Affected by Intracerebral Puromycin. *Science*. 1963;141(3575):57-9.
83. Yarmolinsky MB, De La Haba GL. Inhibition by Puromycin of Amino Acid Incorporation into Protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1959;45(12):1721-9.
84. Davis HP, Squire LR. Protein synthesis and memory: A review. *Psychol Bull*. nov 1984;96(3):518-59.
85. Dudai Y. The Neurobiology of Consolidation, or, How Stable Is the Engram? *Annu Rev Psychol*. févr 2004;55(1):51-86.
86. McGaugh JL. Memory-A Century of Consolidation. *Science*. 2000;287(5451):248-51.
87. Izquierdo I, Medina JH. Memory Formation: The Sequence of Biochemical Events in the Hippocampus and Its Connection to Activity in Other Brain Structures. *Neurobiol Learn Mem*. nov 1997;68(3):285-316.
88. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Annu Rev Neurosci*. juill 2000;23(1):155.

89. Johansen JP, Cain CK, Ostroff LE, LeDoux JE. Molecular Mechanisms of Fear Learning and Memory. *Cell*. oct 2011;147(3):509-24.
90. Malenka RC, Nicoll RA. Long-Term Potentiation -- A Decade of Progress? *Science*. 1999;285(5435):1870-4.
91. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol*. juin 2005;76(2):99-125.
92. Nicoll RA, Malenka RC. Expression Mechanisms Underlying NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;868(1):515-25.
93. Impey S, Wayman G, Wu Z, Storm DR. Type I adenylyl cyclase functions as a coincidence detector for control of cyclic AMP response element-mediated transcription: synergistic regulation of transcription by Ca²⁺ and isoproterenol. *Mol Cell Biol*. déc 1994;14(12):8272-81.
94. Farb C, Chang W, LeDoux J. Ultrastructural Characterization of Noradrenergic Axons and Beta-Adrenergic Receptors in the Lateral Nucleus of the Amygdala. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2010 [cité 11 août 2020];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2010.00162/full>
95. Hu H, Real E, Takamiya K, Kang M-G, Ledoux J, Huganir RL, et al. Emotion Enhances Learning via Norepinephrine Regulation of AMPA-Receptor Trafficking. *Cell*. 5 oct 2007;131(1):160-73.
96. Raman IM, Tong G, Jahr CE. Beta-adrenergic regulation of synaptic NMDA receptors by cAMP-dependent protein kinase. *Neuron*. févr 1996;16(2):415-21.
97. Schafe GE, Nadel NV, Sullivan GM, Harris A, LeDoux JE. Memory Consolidation for Contextual and Auditory Fear Conditioning Is Dependent on Protein Synthesis, PKA, and MAP Kinase. *Learn Mem*. mars 1999;6(2):97-110.
98. Faber ESL, Delaney AJ, Power JM, Sedlak PL, Crane JW, Sah P. Modulation of SK Channel Trafficking by Beta Adrenoceptors Enhances Excitatory Synaptic Transmission and Plasticity in the Amygdala. *J Neurosci*. 22 oct 2008;28(43):10803-13.
99. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2 nov 2001;294(5544):1030-8.
100. Sweatt JD. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 1 juin 2004;14(3):311-7.
101. Gören MZ, Cabadak H. Noradrenaline and Post-Traumatic Stress Disorder. In: Martin CR, Preedy VR, Patel VB, éditeurs. *Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 11 août 2020]. p. 1033-51. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-08359-9_26
102. Giustino TF, Fitzgerald PJ, Maren S. Revisiting propranolol and PTSD: Memory erasure or extinction enhancement? *Neurobiol Learn Mem*. avr 2016;130:26-33.

103. Alberini CM, Milekic MH, Tronel S. Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 1 mai 2006;63(9):999-1008.
104. Shadmehr R, Holcomb HH. Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. *Science*. 8 août 1997;277(5327):821-5.
105. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*. mars 1996;6(2):81-92.
106. Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1 juill 1971;262(841):23-81.
107. Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. avr 1997;7(2):217-27.
108. Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE, Porter DA, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain J Neurol*. mars 2000;123(3):499-507.
109. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*. févr 2005;6(2):119-30.
110. Tramoni E, Felician O. Mémoire et consolidation : apport des amnésies épileptiques transitoires. *Rev Neuropsychol*. 22 déc 2017;Volume 9(4):243-52.
111. Atucha E, Vukojevic V, Fornari RV, Ronzoni G, Demougin P, Peter F, et al. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala maintains hippocampus-dependent accuracy of remote memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 2017;114(34):9176-81.
112. Lotstra F. Le cerveau émotionnel ou la neuroanatomie des émotions. *Cah Crit Ther Fam Prat Reseaux*. 2002;no 29(2):73-86.
113. Pitman RK. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry*. 1 juill 1989;26(3):221-3.
114. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. 1 avr 2004;14(2):198-202.
115. Kensinger EA, Corkin S. Two routes to emotional memory: Distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 mars 2004;101(9):3310-5.
116. Sava A-A, Chainay H. Effets des émotions sur la mémoire dans la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal. *Rev Neuropsychol*. 2013;Volume 5(4):255-63.
117. Richter-Levin G, Akirav I. Amygdala-hippocampus dynamic interaction in relation to memory. *Mol Neurobiol*. déc 2000;22(1-3):11-20.
118. Guénard H. *Physiologie humaine*. Rueil-Malmaison (Hautes-de-Seine): Pradel; 2001. 606 p.
119. Bourin M. Bases anatomiques et neurobiologiques de l'anxiété. *PSN*. 7 nov 2013;Volume 11(3):39-52.

120. Amaral DG, Behniea H, Kelly JL. Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience*. 6 juin 2003;118(4):1099-120.
121. Hot P, Sequeira H. Neurobiologie des émotions. Perspectives dans le trouble de stress post-traumatique. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique*. Mona éditions. 2017. p. 57-66. (Savoir pour soigner).
122. Schafe GE, LeDoux JE. Memory consolidation of auditory pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 sept 2000;20(18):RC96.
123. Gold PE, Hankins L, Edwards RM, Chester J, McGaugh JL. Memory interference and facilitation with posttrial amygdala stimulation: effect on memory varies with footshock level. *Brain Res*. 28 mars 1975;86(3):509-13.
124. Liang KC, McGaugh JL. Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behav Brain Res*. 1 juill 1983;9(1):49-58.
125. Packard MG, Cahill L, McGaugh JL. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 août 1994;91(18):8477-81.
126. Tully T, Preat T, Boynton SC, Del Vecchio M. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila*. *Cell*. 7 oct 1994;79(1):35-47.
127. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen C van. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas* [Internet]. 4^e éd. Steinkopff-Verlag Heidelberg; 2008 [cité 7 sept 2020]. 981 p. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783540346845>
128. Pikkarainen M, Rönkkö S, Savander V, Insausti R, Pitkänen A. Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J Comp Neurol*. 11 janv 1999;403(2):229-60.
129. Fastenrath M, Coynel D, Spalek K, Milnik A, Gschwind L, Roozendaal B, et al. Dynamic modulation of amygdala-hippocampal connectivity by emotional arousal. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 oct 2014;34(42):13935-47.
130. Lesburgueres E. Implication fonctionnelle de l'interface hippocampo-corticale dans le processus de consolidation systémique de la mémoire associative non spatiale chez le rat : contribution du mécanisme d'étiquetage neuronal [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux 1; 2009 [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2009BOR13982>
131. La Plasticité des réseaux de neurones [Internet]. *Le cerveau à tous les niveaux!* [cité 11 août 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_07/a_07_cl/a_07_cl_tra/a_07_cl_tra.html

132. Dégeilh F, Viard A, Dayan J, Guérolé F, Egler P-J, Baleyte J-M, et al. Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie. *Rev Neuropsychol.* 28 mai 2013;Volume 5(1):45-55.
133. Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron.* 15 mars 2007;53(6):857-69.
134. Day JJ, Sweatt JD. DNA methylation and memory formation. *Nat Neurosci.* nov 2010;13(11):1319-23.
135. Sharot T, Delgado MR, Phelps EA. How emotion enhances the feeling of remembering. *Nat Neurosci.* déc 2004;7(12):1376-80.
136. Lesburgueres E, Trifilieff P. Ces protéines qui maintiennent nos acquis. *La Recherche.* 2017;(22H):66-70.
137. Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res Brain Res Rev.* déc 2001;38(1-2):247-89.
138. McDonald AJ. Topographical organization of amygdaloid projections to the caudatoputamen, nucleus accumbens, and related striatal-like areas of the rat brain. *Neuroscience.* 1991;44(1):15-33.
139. Cahill L, McGaugh JL. NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention-enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology.* 1 sept 1991;19(3):206-10.
140. Liang KC, Juler RG, McGaugh JL. Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res.* 12 mars 1986;368(1):125-33.
141. Introini-Collison IB, Miyazaki B, McGaugh JL. Involvement of the amygdala in the memory-enhancing effects of clenbuterol. *Psychopharmacology (Berl).* 1 août 1991;104(4):541-4.
142. Ben-Ari Y, Zigmond RE, Moore KE. Regional distribution of tyrosine hydroxylase, norepinephrine and dopamine within the amygdaloid complex of the rat. *Brain Res.* 4 avr 1975;87(1):96-101.
143. Brownstein M, Saavedra JM, Palkovits M. Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat. *Brain Res.* 25 oct 1974;79(3):431-6.
144. Alexander RW, Davis JN, Lefkowitz RJ. Direct identification and characterisation of β -adrenergic receptors in rat brain. *Nature.* déc 1975;258(5534):437-40.
145. Bylund DB, Snyder SH. Beta Adrenergic Receptor Binding in Membrane Preparations from Mammalian Brain. *Mol Pharmacol.* 1 juill 1976;12(4):568-80.
146. Introini-Collison IB, Nagahara AH, McGaugh JL. Memory enhancement with intra-amygdala post-training naloxone is blocked by concurrent administration of propranolol. *Brain Res.* 2 janv 1989;476(1):94-101.

147. Abercrombie E, Zigmond M. Modification of central catecholaminergic systems by stress and injury. In: Bloom FE, Kupfer DJ, American College of Neuropsychopharmacology, éditeurs. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 355-61.
148. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 nov 1999;46(9):1192-204.
149. Redmond DJ. Studies of the nucleus locus-coeruleus in monkeys and hypotheses for neuropsychopharmacology. In: Meltzer H, éditeur. *Psychopharmacology: The third generation of progress* [Internet]. Raven press. New York; 1987 [cité 11 août 2020]. p. 867-75. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.870040114>
150. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. juill 1994;14(7):4467-80.
151. Maheu FS, Lupienn SJ. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? *médecine/sciences*. janv 2003;19(1):118-24.
152. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:1-28.
153. Gallagher M, Kapp BS, Musty RE, Driscoll PA. Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science*. 28 oct 1977;198(4315):423-5.
154. Liang KC, McGaugh JL, Yao HY. Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Res*. 5 févr 1990;508(2):225-33.
155. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of alpha1-adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage. *Eur J Pharmacol*. 7 mai 1999;372(1):9-16.
156. Liang KC, Chen LL, Huang TE. The role of amygdala norepinephrine in memory formation: involvement in the memory enhancing effect of peripheral epinephrine. *Chin J Physiol*. 1995;38(2):81-91.
157. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol*. avr 2002;12(2):205-10.
158. Introini-Collison I, Saghafi D, Novack GD, McGaugh JL. Memory-enhancing effects of post-training dipivefrin and epinephrine: involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Res*. 14 févr 1992;572(1-2):81-6.
159. Clark KB, Smith DC, Hassert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA. Posttraining Electrical Stimulation of Vagal Afferents with Concomitant Vagal Efferent Inactivation Enhances Memory Storage Processes in the Rat. *Neurobiol Learn Mem*. 1 nov 1998;70(3):364-73.

160. Van Bockstaele EJ, Colago EE, Aicher S. Light and electron microscopic evidence for topographic and monosynaptic projections from neurons in the ventral medulla to noradrenergic dendrites in the rat locus coeruleus. *Brain Res.* 16 févr 1998;784(1-2):123-38.
161. Landry Y, Gies J-P. *Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices.* Paris: Dunod; 2003. 596 p.
162. Marzo A, Bai J, Otani S. Neuroplasticity Regulation by Noradrenaline in Mammalian Brain. *Curr Neuropharmacol.* 1 déc 2009;7(4):286-95.
163. Przybyslawski J, Rouillet P, Sara S. Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of adrenergic receptors. *J Neurosci* 19: 6623-6628. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 sept 1999;19:6623-8.
164. Résumé des caractéristiques du produit - AVLOCARDYL 40 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61078266&typedoc=R>
165. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. *Prescrire les psychotropes.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2014.
166. Rousseaux G, Fournier P, Bubrovsky M, Zawadzki É. Point sur les médicaments utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en psychiatrie et addictologie. 2020;35:11.
167. Union Nationale des Pharmacie de France. Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique - Bêta-bloquants - 3. Pharmacocinétique [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Angers_Faure_Betabloquants/co/03-pharmacocinetique.html
168. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature.* 20 oct 1994;371(6499):702-4.
169. Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, Brunet A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2013;38(4):222-31.
170. van Stegeren AH, Everaerd W, Cahill L, McGaugh JL, Gooren LJ. Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology (Berl).* août 1998;138(3-4):305-10.
171. Nielson KA, Jensen RA. Beta-adrenergic receptor antagonist antihypertensive medications impair arousal-induced modulation of working memory in Elderly Humans. *Behav Neural Biol.* 1 nov 1994;62(3):190-200.
172. Misanin JR, Miller RR, Lewis DJ. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science.* 3 mai 1968;160(3827):554-5.
173. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull.* sept 1979;86(5):1054-83.

174. Spear NE. Retrieval of memory in animals. *Psychol Rev.* mai 1973;80(3):163-94.
175. Nader K, Hardt O. A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci.* mars 2009;10(3):224-34.
176. Przybylski J, Sara SJ. Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav Brain Res.* mars 1997;84(1-2):241-6.
177. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):722-6.
178. Fonseca R, Nägerl UV, Bonhoeffer T. Neuronal activity determines the protein synthesis dependence of long-term potentiation. *Nat Neurosci.* avr 2006;9(4):478-80.
179. Bonin RP, De Koninck Y. Reconsolidation and the regulation of plasticity: moving beyond memory. *Trends Neurosci.* 1 juin 2015;38(6):336-44.
180. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci.* mars 2009;12(3):256-8.
181. Bernardi RE, Ryabinin AE, Berger SP, Lattal KM. Post-retrieval disruption of a cocaine conditioned place preference by systemic and intrabasolateral amygdala beta2- and alpha1-adrenergic antagonists. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* déc 2009;16(12):777-89.
182. Bernardi RE, Lattal KM, Berger SP. Postretrieval propranolol disrupts a cocaine conditioned place preference. *Neuroreport.* 18 sept 2006;17(13):1443-7.
183. Debiec J, Ledoux JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience.* 2004;129(2):267-72.
184. Lim C-S, Kim J-I, Kwak C, Lee J, Jang EH, Oh J, et al. β -Adrenergic signaling is required for the induction of a labile state during memory reconsolidation. *Brain Res Bull.* 1 juill 2018;141:50-7.
185. Otis JM, Werner CT, Mueller D. Noradrenergic Regulation of Fear and Drug-Associated Memory Reconsolidation. *Neuropsychopharmacology.* mars 2015;40(4):793-803.
186. Debiec J, Bush DEA, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety.* 2011;28(3):186-93.
187. Abrari K, Rashidy-Pour A, Semnianian S, Fathollahi Y. Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: dependence upon training intensity. *Neurobiol Learn Mem.* févr 2008;89(2):178-84.
188. Muravieva EV, Alberini CM. Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* juin 2010;17(6):306-13.
189. Lee JLC, Everitt BJ, Thomas KL. Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science.* 7 mai 2004;304(5672):839-43.

190. Tronson NC, Taylor JR. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nat Rev Neurosci.* avr 2007;8(4):262-75.
191. Tronson NC, Wiseman SL, Olausson P, Taylor JR. Bidirectional behavioral plasticity of memory reconsolidation depends on amygdalar protein kinase A. *Nat Neurosci.* févr 2006;9(2):167-9.
192. Duvarci S, Nader K, LeDoux JE. Activation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase cascade in the amygdala is required for memory reconsolidation of auditory fear conditioning. *Eur J Neurosci.* janv 2005;21(1):283-9.
193. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Fear memory retrieval induces CREB phosphorylation and Fos expression within the amygdala. *Eur J Neurosci.* avr 2001;13(7):1453-8.
194. Rossato JI, Gonzalez MC, Radiske A, Apolinário G, Conde-Ocazionez S, Bevilaqua LR, et al. PKM ζ Inhibition Disrupts Reconsolidation and Erases Object Recognition Memory. *J Neurosci.* 6 mars 2019;39(10):1828-41.
195. Soeter M, Kindt M. Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiol Learn Mem.* juill 2010;94(1):30-41.
196. Poundja J. Le blocage de la reconsolidation des souvenirs, une avenue possible pour le traitement du trouble de stress post-traumatique? [Internet]. Université de Montréal; 2012 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/8682>
197. Terry L, Holliday JH. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace: A replication. *Psychon Sci.* 1 sept 1972;29(3):137-8.
198. Duvarci S, Nader K. Characterization of fear memory reconsolidation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 20 oct 2004;24(42):9269-75.
199. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S. Memory Reconsolidation and Extinction Have Distinct Temporal and Biochemical Signatures. *J Neurosci.* 19 mai 2004;24(20):4787-95.
200. Rudy JW, Biedenkapp JC, Moineau J, Bolding K. Anisomycin and the reconsolidation hypothesis. *Learn Mem.* 2006;13(1):1-3.
201. McGaugh JL. Memory reconsolidation hypothesis revived but restrained: theoretical comment on Biedenkapp and Rudy (2004). *Behav Neurosci.* oct 2004;118(5):1140-2.
202. Cahill L, McGaugh JL, Weinberger NM. The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember. *Trends Neurosci.* 1 oct 2001;24(10):578-81.
203. Squire LR. Lost forever or temporarily misplaced? The long debate about the nature of memory impairment. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2006;13(5):522-9.
204. Lattal KM, Abel T. Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 mars 2004;101(13):4667-72.

205. Nader K, Wang S-H. Fading in. *Learn Mem.* 9 janv 2006;13(5):530-5.
206. Nader K, Hardt O, Wang S-H. Response to Alberini: right answer, wrong question. *Trends Neurosci.* juill 2005;28(7):346-7.
207. Schafe GE, Nader K, Blair HT, LeDoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends Neurosci.* sept 2001;24(9):540-6.
208. Villain H, Benkahoul A, Drougard A, Lafraget M, Muzottel E, Pech S, et al. Effects of Propranolol, a β -noradrenergic Antagonist, on Memory Consolidation and Reconsolidation in Mice. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2016 [cité 15 août 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789536/>
209. Mactutus CF, Riccio DC, Ferek JM. Retrograde amnesia for old (reactivated) memory: some anomalous characteristics. *Science.* 22 juin 1979;204(4399):1319-20.
210. Kim J, Song B, Hong I, Kim J, Lee J, Park S, et al. Reactivation of fear memory renders consolidated amygdala synapses labile. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 14 juill 2010;30(28):9631-40.
211. Lee S-H, Choi J-H, Lee N, Lee H-R, Kim J-I, Yu N-K, et al. Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. *Science.* 29 févr 2008;319(5867):1253-6.
212. Agren T, Engman J, Frick A, Björkstrand J, Larsson E-M, Furmark T, et al. Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science.* 21 sept 2012;337(6101):1550-2.
213. Riccio DC, Moody EW, Millin PM. Reconsolidation reconsidered. *Integr Physiol Behav Sci Off J Pavlov Soc.* déc 2002;37(4):245-53.
214. Pavlov IP. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Oxford, England: Oxford Univ. Press; 1927. xv, 430 p. (Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex).
215. Bouton ME. Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychol Bull.* juill 1993;114(1):80-99.
216. Fischer A, Sananbenesi F, Schrick C, Spiess J, Radulovic J. Distinct roles of hippocampal de novo protein synthesis and actin rearrangement in extinction of contextual fear. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 25 févr 2004;24(8):1962-6.
217. Orr SP, Metzger LJ, Lasko NB, Macklin ML, Peri T, Pitman RK. De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol.* mai 2000;109(2):290-8.
218. LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. *Sci Am.* juin 1994;270(6):50-7.
219. Brewin CR. The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2011;7:203-27.

220. Mowrer OH. Learning theory and behavior. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc; 1960. xii, 555 p. (Learning theory and behavior).
221. Clark IA, Holmes EA, Woolrich MW, Mackay CE. Intrusive memories to traumatic footage: the neural basis of their encoding and involuntary recall. *Psychol Med.* févr 2016;46(3):505-18.
222. Conway MA. Memory and the self. *J Mem Lang.* 1 oct 2005;53(4):594-628.
223. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(3):263-78.
224. de Quervain DJ-F, Kolassa I-T, Ertl V, Onyut PL, Neuner F, Elbert T, et al. A deletion variant of the alpha2b-adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans. *Nat Neurosci.* sept 2007;10(9):1137-9.
225. Bourne C, Mackay CE, Holmes EA. The neural basis of flashback formation: the impact of viewing trauma. *Psychol Med.* juill 2013;43(7):1521-32.
226. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry.* mai 1996;53(5):380-7.
227. Liberzon I, Taylor SF, Fig LM, Koeppe RA. Alteration of corticothalamic perfusion ratios during a PTSD flashback. *Depress Anxiety.* 1997 1996;4(3):146-50.
228. Osuch EA, Benson B, Geraci M, Podell D, Herscovitch P, McCann UD, et al. Regional cerebral blood flow correlated with flashback intensity in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 15 août 2001;50(4):246-53.
229. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *Am J Psychiatry.* avr 1999;156(4):575-84.
230. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry.* 1 nov 2003;54(9):947-9.
231. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* mai 2008;42(6):503-6.
232. Brunet A, Poundja J, Tremblay J, Bui E, Thomas E, Orr SP, et al. Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *J Clin Psychopharmacol.* août 2011;31(4):547-50.
233. Brunet A, Thomas É, Saumier D, Ashbaugh AR, Azzoug A, Pitman RK, et al. Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* avr 2014;59(4):228-32.

234. Brunet A, Saumier D, Liu A, Streiner DL, Tremblay J, Pitman RK. Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 01 2018;175(5):427-33.
235. Poundja J, Sanche S, Tremblay J, Brunet A. Trauma reactivation under the influence of propranolol: an examination of clinical predictors. *Eur J Psychotraumatology*. 2012;3.
236. Mahabir M, Tucholka A, Shin LM, Etienne P, Brunet A. Emotional face processing in post-traumatic stress disorder after reconsolidation impairment using propranolol: A pilot fMRI study. *J Anxiety Disord*. déc 2015;36:127-33.
237. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2004;61(2):168-76.
238. Kar N. Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: A review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(1).
239. Bisson JI, Ehlers A, Matthews R, Pilling S, Richards D, Turner S. Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2007;190:97-104.
240. Quirk GJ. Memory for Extinction of Conditioned Fear Is Long-lasting and Persists Following Spontaneous Recovery. *Learn Mem*. nov 2002;9(6):402-7.
241. Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:129-51.
242. Boschen MJ, Neumann DL, Waters AM. Relapse of successfully treated anxiety and fear: theoretical issues and recommendations for clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry*. févr 2009;43(2):89-100.
243. Bouton ME. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2002;52(10):976-86.
244. Rescorla RA. Spontaneous recovery. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. oct 2004;11(5):501-9.
245. Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, Ledoux JE. Extinction-Reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science*. 15 mai 2009;324(5929):951-5.
246. Pérez-Cuesta LM, Maldonado H. Memory reconsolidation and extinction in the crab: Mutual exclusion or coexistence? *Learn Mem*. 11 janv 2009;16(11):714-21.
247. Keane TM, Zimering RT, Caddell JM. A behavioral formulation of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Behav Ther*. 1985;8(1):9-12.
248. Foa EB, Hembree EA, Rothbaum BO. Prolonged exposure therapy for PTSD: Emotional processing of traumatic experiences: Therapist guide. New York, NY, US: Oxford University Press; 2007. 160 p. (Prolonged exposure therapy for PTSD: Emotional processing of traumatic experiences: Therapist guide).

249. Bouton ME, Bolles RC. Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learn Motiv.* 1 nov 1979;10(4):445-66.
250. Mueller D, Cahill SP. Noradrenergic modulation of extinction learning and exposure therapy. *Behav Brain Res.* 17 mars 2010;208(1):1-11.
251. Auxéméry Y, El-Hage W. Traumas et dépression. In: Association ABC des psychotraumas, Canini F, El-Hage W, Garcia R, éditeurs. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique.* Mona éditions. 2017. p. 237-46.
252. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet.* août 1993;25(2):103-14.
253. Walle T, Fagan TC, Walle UK, Oexmann MJ, Conradi EC, Gaffney TE. Food-induced increase in propranolol bioavailability--relationship to protein and effects on metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1981;30(6):790-5.
254. Marino MR, Dey M, Garg DC, Jallad NS, Dorick DM, Martinez JJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-acting propranolol 60-mg capsules: a comparative evaluation. *J Clin Pharmacol.* nov 1987;27(11):885-91.
255. Gray MJ, Litz BT, Hsu JL, Lombardo TW. Psychometric Properties of the Life Events Checklist: Assessment [Internet]. 26 juill 2016 [cité 25 avr 2020]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073191104269954>
256. Andrea R Ashbaugh, Stephanie Houle-Johnson, Christophe Herbert, Wissam El-Hage, Alain Brunet. Psychometric Validation of the English and French Versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS ONE.* 1 janv 2016;11(10):e0161645-e0161645.
257. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress.* 2015;28(6):489-98.
258. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry.* avr 1979;134(4):382-9.
259. Pellet J, Bobon DP, Mormont I, Lang F, Massardier A. Étude Princeps de Validation Française de la MADRS: Sous-Échelle Dépression de la CPRS. *Congrès Psychiatr Neurol Lang Fr Reims.* 1980;
260. J P, M D, F L, L C, P T, Y B, et al. [Description of a sample of 300 MADRS scales on depressive patients]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1 févr 1987;145(2):170-5.
261. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 1986;148:599-601.
262. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis.* déc 1986;174(12):727.

263. Darves-Bornoz J-M, Degiovanni A, Gaillard P. Validation of a French version of the Dissociative Experiences Scale in a rape-victim population. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* avr 1999;44(3):271-5.
264. Carlson EB, Putnam FW. An update on the Dissociative Experiences Scale. *Dissociation Prog Dissociative Disord.* mars 1993;6(1):16-27.
265. Boon S, Draijer N. Multiple personality disorder in the Netherlands: A clinical investigation of 71 patients. *Am J Psychiatry.* mars 1993;150(3):489.
266. Bremner JD. Cognitive Processes in Dissociation: Comment on Giesbrecht et al. (2008). *Psychol Bull.* janv 2010;136(1):1-11.
267. Smith J. Psychothérapie de la dissociation et du trauma [Internet]. Dunod. Malakoff; 2020 [cité 26 avr 2020]. (Psychothérapies). Disponible sur: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/psychotherapie-dissociation-et-du-trauma>
268. Waller N, Putnam FW, Carlson EB. Types of dissociation and dissociative types: A taxometric analysis of dissociative experiences. *Psychol Methods.* sept 1996;1(3):300-21.
269. Bourla A, Ferreri F, Ivernois J-F d'. Ordonnances en psychiatrie et pédopsychiatrie: 100 prescriptions courantes. Maloine. Paris; 2019. 234 p.
270. President's Council on Bioethics (U.S.), Kass L, éditeurs. *Beyond therapy: biotechnology and the pursuit of happiness.* 1st ed. New York: ReganBooks; 2003. 328 p.
271. Kass L. The President's Council on Bioethics: Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Human Improvement [Internet]. 2003 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/background/kasspaper.html>
272. Crair B. La pilule contre la peur. *Courrier international.* 23 juin 2016;(1338):42-7.
273. Soeter M, Kindt M. Disrupting reconsolidation: pharmacological and behavioral manipulations. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* juin 2011;18(6):357-66.

LETTRÉ D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Version n°1 du 04/03/2020

**LE BLOCAGE DE LA RECONSOLIDATION MNÉSIQUE PAR LE PROPRANOLOL
DANS LE TROUBLE DE STRESS POST TRAUMATIQUE DE L'ADULTE : IMPACT
SUR LE SYNDROME DE REPÉTITION.**

Coordonnateur de la recherche :

Mériadec PIERRE-LE SEAC'H

Téléphone : 0247477111

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une recherche intitulée *Le blocage de la reconsolidation mnésique par le propranolol dans le trouble de stress post traumatique de l'adulte : Impact sur le syndrome de répétition.*

Cette recherche rétrospective consistera en la réutilisation de vos données habituellement collectées dans le cadre du soin. Tous les actes seront pratiqués et les produits utilisés selon les modalités habituelles du soin. Le fait de participer à cette recherche ne changera donc pas votre prise en charge. En l'absence d'opposition, un traitement de vos données de santé pourra être mis en œuvre.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez vous opposer à ce que les données qui vous concernent soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

QUE SE PASSERA T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?

Si vous ne vous opposez pas à participer à cette recherche, les données vous concernant seront recueillies et traitées afin de répondre à l'objectif suivant : *quel est l'impact de la thérapie de la reconsolidation sur l'intensité du syndrome de répétition dans le trouble de stress post traumatique (TSPT) sur la PCL-5 ?*

Votre participation n'impliquera pas de visites, examen ou procédure supplémentaires par rapport à votre suivi habituel. Elle servira dans le futur à optimiser les soins aux patients qui souffrent de stress post traumatique.

EST-CE QUE JE PEUX RENONCER A MA PARTICIPATION ?

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes donc libre de changer d'avis à tout moment et de vous opposer, sans avoir à vous justifier, au traitement de vos données dans le cadre de cette recherche. Votre décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devrez avertir le coordonnateur de cette recherche.

EST-CE QUE MA PARTICIPATION RESTERA CONFIDENTIELLE ?

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données de santé va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Ces données seront donc identifiées par un code numérique.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 (Loi RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification des données. Vous disposez également d'un droit de limitation ou d'opposition au traitement des données. En revanche, s'agissant d'un traitement de

HLJ-RNII7/ Acronyme

données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d du Règlement (EU) 2016/679), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer.

Ces droits peuvent s'exercer auprès du coordonnateur de cette recherche.

Vous avez également la possibilité de saisir la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorité de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

QUI POURRAI-JE CONTACTER SI J'AI DES QUESTIONS ?

Le coordonnateur de cette recherche est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires.

A REMPLIR PAR LE PARTICIPANT

J'ai lu et compris les renseignements ci-dessus et j'accepte de plein gré de participer à cette recherche.

Nom, Prénom – Signature.

FORMULAIRE D'OPPOSITION
A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA RECHERCHE
Version n°1 du 04/03/2020

LE BLOCAGE DE LA RECONSOLIDATION MNESIQUE PAR LE PROPRANOLOL
DANS LE TROUBLE DE STRESS POST TRAUMATIQUE DE L'ADULTE : IMPACT
SUR LE SYNDROME DE REPETITION.

Coordonnateur de la recherche:

Mériadec PIERRE-LE SEAC'H

Téléphone : 0247477111

A compléter par la personne qui se prête à la recherche uniquement en cas d'opposition

Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :

Nom :

Prénom :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.

Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.

Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

Date : ___ / ___ / _____

Signature :

Après avoir complété ce document, merci de le remettre au coordonnateur de la recherche.

PCL-5

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

Dans le dernier mois, dans quelle mesure avez-vous été affecté par :	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Moyen- nement</i>	<i>Souvent</i>	<i>Extrême -ment</i>
1. Des souvenirs répétés, pénibles et involontaires de l'expérience stressante ?	0	1	2	3	4
2. Des rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante?	0	1	2	3	4
3. Se sentir soudainement comme si l'expérience stressante recommençait (<i>comme si vous la viviez de nouveau</i>)?	0	1	2	3	4
4. Être bouleversé lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante?	0	1	2	3	4
5. Réagir physiquement lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante (<i>p. ex., avoir le coeur qui bat très fort, du mal à respirer, ou avoir des sueurs</i>)?	0	1	2	3	4
6. Éviter souvenirs, pensées ou sentiments en lien avec l'expérience stressante?	0	1	2	3	4
7. Éviter les personnes et les choses qui vous rappellent l'expérience stressante (<i>p. ex., des gens, des lieux, des conversations, des activités, des objets, ou des situations</i>)?	0	1	2	3	4
8. Avoir du mal à vous rappeler d'éléments importants de l'expérience stressante?	0	1	2	3	4
9. Avoir des croyances négatives sur vous-même, les autres ou sur le monde (<i>p. ex., avoir des pensées telles que : je suis mauvais, il y a quelque chose qui cloche sérieusement chez moi, nul n'est digne de confiance, le monde est un endroit complètement dangereux</i>)?	0	1	2	3	4
10. Vous blâmer ou blâmer les autres pour la survenue de l'expérience stressante ou ce qui est arrivé par la suite?	0	1	2	3	4
11. Avoir des sentiments négatifs intenses tels que peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte?	0	1	2	3	4
12. Perdre de l'intérêt pour des activités que vous aimiez auparavant?	0	1	2	3	4
13. Vous sentir distant ou coupé des autres?	0	1	2	3	4
14. Avoir du mal à éprouver des sentiments positifs (<i>p. ex., être incapable de ressentir la joie ou de l'amour envers vos proches</i>)?	0	1	2	3	4
15. Être irritable, avoir des bouffées de colère, ou agir agressivement?	0	1	2	3	4
16. Prendre des risques inconsidérés ou encore avoir des conduites qui pourraient vous mettre en danger ?	0	1	2	3	4
17. Être 'super-alerte', vigilant ou sur vos gardes?	0	1	2	3	4
18. Sursauter facilement?	0	1	2	3	4
19. Avoir du mal à vous concentrer?	0	1	2	3	4
20. Avoir du mal à trouver ou garder le sommeil?	0	1	2	3	4

- PCL-5 (8/14/2013) Weathers, Litz, Keane, Palmieri, Marx, & Schnurr -- National Center for PTSD
- © Traduction française Alain Brunet, Ph.D.
- Ashbaugh AR, Houle-Johnson S, Herbert C, El-Hage W, Brunet A. Psychometric validation of the English and French versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). PloS One 2016.

Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale),

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaye sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostic de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

Dissociative Experiences Scale (DES-T)

Ce questionnaire comprend 8 questions concernant des expériences que vous pouvez avoir dans votre vie quotidienne. Nous souhaitons déterminer avec quelle fréquence vous arrivez ces expériences. Il est important, cependant, que vos réponses montrent avec quelle fréquence ces expériences vous arrivent en dehors des moments où vous pouvez être sous l'influence d'alcool ou de drogues. Pour répondre aux questions, nous vous prions de déterminer avec quel degré la sensation décrite dans la question s'applique à vous et de marquer la ligne avec un trait vertical à la place appropriée.

Certaines personnes font l'expérience de se trouver dans un lieu et de n'avoir aucune idée sur la façon dont elles sont arrivées là.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

Certaines personnes font l'expérience de trouver des objets nouveaux dans leurs affaires sans se rappeler les avoir achetés.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

Certaines personnes ont parfois la sensation de se trouver à côté d'elles-mêmes ou de se voir elles-mêmes faire quelque chose, et de fait, elles se voient comme si elles regardaient une autre personne.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

On dit parfois à certaines personnes qu'elles ne reconnaissent pas des amis ou des membres de leur famille.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

Certaines personnes font parfois l'expérience de ressentir comme irréels, d'autres gens, des objets, et le monde autour d'eux.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

Certaines personnes ont parfois le sentiment que leur corps ne leur appartient pas.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

Il arrive à certaines personnes de réagir d'une manière tellement différente dans une situation comparée à une autre situation, qu'elles se ressentent presque comme si elles étaient deux différentes personnes.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

Certaines personnes constatent qu'elles entendent des voix dans leur tête qui leur disent de faire des choses ou qui commentent les choses qu'elles font.

Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive.

0% 100%
Jamais **tout le temps**

**GROUPE ETHIQUE D'AIDE A LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Dr Laurine EGRETEAU / Mériadec PIERRE-LE SEAC'H

Titre du projet de recherche : le blocage de la reconsolidation mnésique par le Propanolol dans le trouble de stress post-traumatique de l'adulte : impact sur le syndrome de répétition

N° du projet : 2020 033

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

- FAVORABLE**
- DÉFAVORABLE**
- SURSIS A STATUER**
- DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE**

au projet de recherche n° 2020 033

A Tours, le 11/06/2020



**Dr Béatrice Birmelé
Présidente du Groupe Ethique Clinique**

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Mériadec PIERRE-LE SEAC'H

147 pages – 6 tableaux – 11 figures – 6 graphiques – 5 annexes

Résumé :

Introduction : Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) peut être considéré comme l'acquisition et la consolidation d'une mémoire traumatique (MT). Elle se manifeste par le syndrome de répétition (SR), noyau central du TSPT. Des études récentes ont montré que la récupération d'un souvenir consolidé lui confère quelques heures une forme active, où il est sensible à l'interférence. Pour perdurer il doit être reconsolidé. Le propranolol pourrait altérer la reconsolidation de la composante émotionnelle du souvenir au cœur de la MT. Notre étude porte sur l'impact d'un protocole de blocage de la reconsolidation par le propranolol, la Thérapie de la Reconsolidation™ (TRC), visant à enrayer la MT. Nous faisons l'hypothèse que la TRC ait une efficacité supérieure sur le SR par rapport aux critères C, D et E du TSPT.

Matériel et méthode : 18 patients souffrants de TSPT ont été inclus dans une étude descriptive, rétrospective au Centre Régional de Psychotraumatologie de Tours. S'agissant d'une série de cas cliniques, nous n'avons pas de groupe contrôle. L'étude consistait à comparer l'évolution, au cours d'une TRC, du critère B du DSM-5 par rapport aux critères C, D et E au travers de la PCL-5.

Résultats : Une analyse préliminaire a montré que les patients se sont significativement améliorés sur la globalité de la PCL-5 et spécifiquement sur le SR. Notre analyse principale a confirmé une amélioration significativement supérieure du critère B de la PCL-5 comparé aux critères C, D et E. L'amélioration moyenne était de - 47,5 % du score globale du cluster C sur la PCL-5.

Conclusion : La TRC permettrait une amélioration globale sur les symptômes du TSPT et particulièrement sur le SR, qui se trouve au centre de la pathologie. Les recherches doivent se poursuivre dans ce domaine pour offrir aux patients un plus large éventail d'options thérapeutiques efficaces

Discussion : La TRC remanie la MT par une modulation de sa reconsolidation et altère sa composante émotionnelle. Le SR étant le noyau du trouble, son altération par la TRC est susceptible d'entraîner une diminution des autres symptômes du TSPT.

Mots clés : Trouble de stress post-traumatique, consolidation mnésique, reconsolidation mnésique, blocage de la reconsolidation mnésique par le propranolol, Thérapie de la Reconsolidation, Syndrome de répétition, mémoire traumatique

Jury :

Président du Jury : Professeur Vincent CAMUS
Directeur de thèse : Docteur Laurine EGRETEAU
Membres du Jury : Professeur Wissam EL-HAGE
: Professeur Bénédicte GOHIER
: Docteur Coralie LANGLET
: Docteur Belkacem LATROUS

: Date de soutenance : 15 Octobre 2019