

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2022

N° 93

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Rémi CLAURE

né le 25/04/1988, à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/12/2022

UTILISATION POSSIBLE DU PROPRANOLOL DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ADDICTION.

JURY

Président : Mme Maupoil-David Véronique, professeur d'université – HDR, pharmacien

Membres :

Directeur de thèse : M. Bredeloux Pierre, maître de conférences faculté de pharmacie, Tours, pharmacien

co-Directeur de thèse : Mme Barrault Servane, maître de conférences – HDR, faculté de psychologie, Tours

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & �pid�miologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS  MERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	G�lle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
Lajoie	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 08/12/2022

L'étudiant

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements :

A Monsieur EL AYOUBI Hussein, Docteur en médecine, merci de m'avoir suggéré cet intéressant sujet de thèse.

A Madame BARRAULT Servane, Maitre de conférences à la faculté de psychologie de Tours, merci pour votre disponibilité et votre implication dans ce travail.

A Monsieur BREDELOUX Pierre, Pharmacien et maitre de conférences à la faculté de pharmacie de Tours, merci de m'avoir encadré dans ce travail, et pour la qualité de vos enseignements lors de mes études.

A Madame MAUPOIL-DAVID Véronique, Pharmacienne et Professeur d'université à la faculté de pharmacie de Tours, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Plus largement, merci pour la positivité de votre présence, au cours de mes études.

Je tiens également à remercier mes enseignants, et au personnel de l'université, vous avez permis une formation de qualité par votre dévouement.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis, pour leur soutien au cours de toutes ces années.

Résumé :

Introduction : Le phénomène de rechute est une difficulté majeure de la prise en charge, à long terme du trouble addictif, quel que soit le substrat. Lors de la consommation des souvenirs se créent en associant certains éléments, comme des objets, des lieux, des ambiances, avec la pratique addictive. Certains épisodes de rechute sont liés à l'exposition de ces éléments qui, en agissant comme indices de rappel, induisent un craving. En agissant sur le lien entre ces éléments et la pratique addictive, la sensibilité des patients aux phénomènes de rechute pourrait être diminué. Pour parvenir à cela, le blocage de la reconsolidation de ces souvenirs par le propranolol pourrait être envisagé.

Méthode : Au cours de cette thèse, nous avons réalisé une synthèse des données de la littérature concernant le blocage de la reconsolidation par le propranolol, à partir d'une revue des essais cliniques disponibles.

Résultat/ Discussion : Sur le plan théorique, cette stratégie est intéressante par son spectre large, sa mise en œuvre peu contraignante, courte et compatible avec les thérapeutiques existantes. Dans la pratique, les résultats des études, bien qu'encourageants, sont peu nombreux et demandent à être consolidés. Un protocole standard doit encore être défini. Les connaissances sur le processus de reconsolidation, et plus largement sur la mémoire, doivent être approfondies pour une meilleure maîtrise des conditions d'application de ce protocole.

Table des matières

Remerciements.....	i
Résumé.....	ii
Table des matières.....	iii
Table des illustrations.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Introduction.....	viii
A. Les addictions	1
1. Définition	1
2. Epidémiologie	2
3. Physiopathologie	3
4. Aspect neurobiologique	4
5. Prise en charge et limites	6
B. La reconsolidation	9
1. Paradigmes de la mémoire.....	9
1.1. L'étude de la mémoire	11
1.2. Mémoire à court terme, de travail :	11
1.3. Mémoire à long terme :	12
1.4. Les différentes opérations de la mémoire	14
1.4.1. L'acquisition	14
1.4.2. La consolidation	14
1.4.3. La restitution.....	16
1.4.4. La reconsolidation	16
1.4.4.1. Définition	17
1.4.4.2. Le rôle de la reconsolidation	19
1.4.4.3. Les facteurs influençant le mécanisme de reconsolidation	19
1.4.5. L'extinction	25
1.4.6. L'oubli	27
1.4.7. Influence des émotions sur ces opérations.....	27
2. Neurobiologie de la mémoire	28
2.1. Les cellules.....	28

2.2.	Les structures cérébrales	29
2.2.1.	Dans la mémoire de court terme	30
2.2.2.	La mémoire de long terme	30
2.3.	Les neuromédiateurs.....	31
3.	Le cadre de la reconsolidation	32
3.1.	Les critères d'imputabilité à la reconsolidation	32
3.2.	Les critiques de la théorie de la reconsolidation	33
3.3.	Quel type de mémoire est concerné par le processus de reconsolidation ?.....	34
3.3.1.	Le conditionnement classique	35
3.3.2.	La mémoire procédurale	36
3.3.3.	La mémoire autobiographique	36
3.3.4.	La mémoire émotionnelle	37
4.	Les moyens de bloquer la reconsolidation	39
4.1.	Les protocoles expérimentaux utilisés pour évaluer le blocage de la reconsolidation.....	40
4.2.	Les traitements amnésiants	42
4.2.1.	L'interférence d'un nouvel apprentissage.....	42
4.2.2.	Les molécules utilisées pour bloquer la reconsolidation	43
4.2.2.1.	Le Propranolol	44
4.2.2.1.1.	Pharmacologie	44
4.2.2.1.2.	Indications	47
4.2.2.1.3.	Mécanisme d'action possible dans le cadre de la reconsolidation...	47
4.2.2.2.	Les autres molécules	48
4.2.2.2.1.	Le Sirolimus.....	49
4.2.2.2.2.	La Memantine.....	49
4.2.2.2.3.	Le protoxyde d'azote	50
4.2.2.2.4.	Lidocaïne.....	50
4.2.2.2.5.	Metirapone	51
4.2.2.2.6.	Cortisol.....	51
5.	Le champ d'application du blocage de la reconsolidation chez l'humain	52
5.1.	Le trouble du stress post traumatique (TSPT).....	52
5.1.1.	Définition	53
5.1.2.	Physiopathologie	53
5.1.3.	Place du blocage de la reconsolidation des souvenirs traumatiques	54
5.2.	Liens entre addiction et TSPT	55
5.3.	Place du blocage de la reconsolidation de la mémoire, dans l'addiction.....	56

C.	Revue des essais cliniques sur la prise en charge de l'addiction, par le blocage de la reconsolidation par le propranolol	57
1.	Méthodologie.....	57
1.	Travaux de l'équipe de Kampman.....	60
2.	Travaux de l'équipe de Saladin	60
3.	Travaux de l'équipe de Brunet	62
4.	Travaux De l'équipe de Pachas.....	64
5.	Travaux de l'équipe de Preston.....	64
D.	Discussion	66
E.	Conclusion	68
F.	Bibliographie	69
G.	Diapositives de la soutenance.....	79

Table des illustrations

Figure 1 Facteurs de risques des addictions (7)	4
Figure 2 Schéma du circuit de la récompense (11)	5
Figure 3 Modèle de traitements de la mémoire, d'après (16,17).....	10
Figure 4 : Séquence d'opérations, dans les différents systèmes de mémoire, aboutissant à une trace mnésique, d'après (16,17).	10
Figure 5 Taxonomie des systèmes de mémoire à long terme (21).....	13
Figure 6 Schéma de l'expérience (30) de Robinson et al. (2010).....	20
Figure 7 Résultats d'Expt 1 (30).....	22
Figure 8 Résultats d'Expt2 (30).....	23
Figure 9 Résultats de Expt 3 (30).....	24
Figure 10 : Effets de l'Anisomycine (A) inhibiteur de synthèse protéique, de la Nimodipine (Nimo) inhibiteur des canaux LVGCC, du (SR) antagoniste des récepteurs CB1, et du (CPP) antagoniste des récepteurs NMDA, sur la consolidation (A), la reconsolidation (B) et l'extinction (C). (32)	26
Figure 11 Structures cérébrales impliquées dans la mémoire (41,42)	30
Figure 12 Protocole et résultats de l'expérience de Schwabe et al. (60).....	38
Figure 13 Protocoles expérimentaux et traitements amnésiants ayant fait l'objet d'études dans le cadre de la reconsolidation. D'après Haubrich et al. (73).	40
Figure 14 Séquence type d'évaluation d'une intervention sur la reconsolidation d'un souvenir	40
Figure 15 Protocole de l'étude de Forcato et al. sur l'impact de l'interférence d'un nouvel apprentissage, lors de la reconsolidation d'un souvenir (75).....	42
Figure 16 Projections noradrénergique du locus coeruleus(41).....	46
Figure 17 Protocole du premier essai clinique, de l'équipe de Saladin (111).....	61

Liste des abréviations

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASI : Indice de Sévérité de l'Addiction
BHE : Barrière HématoEncéphalique
CB1 : Récepteurs aux Cannabinoïdes de type 1
CEC : Chocs Electro Convulsifs
CIM : Classification statistique Internationale des Maladies
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manuel of mental disease
Expt : Expérience
ICJE : Indice Canadien du Jeu Excessif
IRMf : Imagerie à Résonance Magnétique fonctionnelle
LVGCC : Canaux Calciques Voltage-dépendant de type L
MCT : Mémoire de Court Terme
MLT : Mémoire de Long Terme
NMDA : N-Méthyl D-Aspartate
NMDAR : Récepteurs au NMDA
OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
PPC : Préférence de Place Conditionnée
RC : Réponse Conditionnelle
RN : Réponse Neutre
RI : Réponse Inconditionnelle
SC : Stimulus Conditionnel
SI : Stimulus Inconditionnel
SN : Stimulus Neutre
SMR : Service Médical Rendu
TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique

Introduction

Les addictions présentent un défi sociétal majeur, tant par le nombre de personnes atteintes, que par leurs conséquences délétères sur l'individu, sa cellule familiale, et plus largement sur l'ensemble de la société. En France (1), en 2017, près d'un quart de la population des 18-75 ans, avait une consommation d'alcool, supérieure aux recommandations des experts sanitaires et des pouvoirs publics. En 2019, 41 000 décès environ étaient attribuables à l'alcool. Le tabac était responsable de près de 75 000 décès en 2015. Le coût social, mesurant le coût monétaire des conséquences de la consommation, en prenant en compte le coût externe (valeur des vies perdues, perte de la qualité de vie et perte de production), la dépense publique (prévention, répression et soins) et les recettes publiques (taxes et économies sur les pensions) était de 120 milliards d'euros en 2010. Pour l'alcool et le tabac, le coût social de ces deux substances licites est en majorité lié au coût externe (95% pour l'alcool, 85% pour le tabac). En 2010, pour tous les produits illicites confondus, le coût social était estimé à 8,8 milliards d'euros, dont un tiers était lié aux pertes de vies humaines et 17% aux soins.

La prise en charge de l'addiction implique des réponses médicales et sociales, centrées sur l'individu pour en réduire les comportements à risques et leurs conséquences négatives. Elle est pluridisciplinaire et repose, sur une prise en charge psychologique, sociale et un traitement médicamenteux adapté, lorsque celui-ci est disponible. Le pharmacien d'officine, notamment, y joue un rôle important. Dans un premier temps, il peut constituer le premier pas dans le parcours de soins. Disponible sans rendez-vous, et présent sur tout le territoire, il sensibilise lors d'actions préventives, comme « le mois sans tabac », et permet l'approche médical de personnes réfractaires, comme certains usagers de drogues injectables, via la distribution de Steribox. Dans un second temps, il alerte des risques d'accoutumance et de dépendance des traitements psychoactifs, et les prévient en éduquant sur leur bon usage. Enfin, il est un soutien continu au patient, dans la prise en charge médicamenteuse de son addiction, depuis la délivrance fractionnée, à l'arrêt du traitement.

Ce rôle, une obligation légale, est malheureusement mal assumé dans certaines officines (2), du fait de préjugés et d'une déficience de savoir-faire et savoir-être dans cette discipline. Déficience qui pourrait être parée, par une meilleure connaissance de l'addictologie.

Dans ce travail, je ferai, dans un premier temps, un rappel général sur les addictions. Dans un deuxième temps, je développerai, sous la forme d'une revue de la littérature, le concept de la reconsolidation des souvenirs, et la possibilité d'utiliser le propranolol, comme adjuvant de la psychothérapie, afin de modifier la trace mnésique liée à la pratique addictive, dans le but d'en atténuer le risque de rechute.

Ce traitement se base sur des travaux concernant la prise en charge du Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT), dont nous verrons les similitudes avec le trouble addictif. Le propranolol y est utilisé pour modifier le recyclage mémoriel (3). Le propranolol est un agent reconnu comme amnésiant, dans le sens où il interfère avec la consolidation et la reconsolidation(4). Aussi, après avoir montré que ces pathologies sont des pathologies de la mémoire, je montrerai dans quel contexte le propranolol peut être pertinent, dans la prise en charge des addictions.

La difficulté de ce travail résidant dans l'hétérogénéité des résultats des travaux publiés, je passerai en revue les essais cliniques disponibles, dans un troisième temps. Enfin, je discuterai des conditions d'application du traitement, qui semblent être la clé de cette hétérogénéité.

A. Les addictions

L'addiction se caractérise par la répétition d'une pratique, au sens large du terme pour inclure la consommation de substances addictives et les comportements addictifs, conduisant à une dépendance à cette pratique. Cette dépendance se traduit par un phénomène de tolérance et d'un craving, qui induisent une perte de contrôle de la consommation, et poussent à consommer malgré les conséquences négatives.

1. Définition

La définition de la pathologie addictive a beaucoup évolué ces dernières décennies. Si la consommation de drogues, modifiant l'état de conscience, est très ancienne, le terme d'addiction, apparaît au début du XXème siècle. Il se réfère alors à l'absence de liberté, de son étymologie « ad dicere » (dire à), impliquant l'esclave qui « dit à » son maître(5).

L'addictologie apparaît à la fin du XXème siècle, d'une approche commune du milieu médical et social. On passe du paradigme de « faute individuelle » avec une forte stigmatisation, à son intégration, comme part incompressible de la population.

Sur le plan médical, en suivant le DSM-5(6) on passe de l'approche catégorielle, qui classe les patients en fonction du produit, de l'usage, de la dépendance, à une approche dimensionnelle, qui cherche à comprendre le mécanisme conduisant le patient d'une consommation récréative à la dépendance. En effet, le trouble addictif est une pathologie multifactorielle (7), qui fait intervenir l'environnement du patient et ses caractéristiques, développementale, neurobiologique et comportementale.

A l'heure actuelle, l'addiction se définit par l'incapacité de contrôler la répétition d'un comportement, entraînant un effet nocif sur la personne. C'est l'envahissement de ce comportement sur la vie de la personne, qui définit le seuil pathologique. Deux dimensions caractérisent alors l'addiction :

- La dépendance, qui correspond à l'impossibilité du contrôle de l'usage, son envahissement dans la vie de la personne dépendante, et la poursuite de l'usage malgré les conséquences délétères.
- La nocivité de l'usage, correspond à l'ensemble des conséquences médico-sociales négatives sur la personne et/ou son entourage.

Les supports de l'addiction sont nombreux et divers. Le trouble addictif peut être lié à la consommation d'un produit ou à une activité provoquant une addiction comportementale.

On distingue les substances psychoactives, utilisées pour modifier l'état de conscience, qui agissent pharmacologiquement sur le système de récompense, des pratiques qui détournent le système de récompense, entraînant l'addiction.

Les substances psychoactives, peuvent être réglementées (alcool, tabac...), détournées de leurs usages (médicaments, protoxyde d'azote contenu dans les cartouches de gaz à Chantilly...) ou illégales (cannabis, héroïne...). L'utilisation de ces substances, même légales, peut être illicite dans certaines situations (quantité de consommation, lieu de consommation, activité sous influence...).

Les comportements conduisant à l'addiction, comme la pratique de jeux vidéo, la sexualité, les réseaux sociaux, l'alimentation, les achats, le travail, le sport, etc... nécessitent d'être plus documentées pour être reconnues comme pathologiques. Aujourd'hui, seuls le jeu d'argent pathologique et l'addiction aux jeux vidéo sont référencés au DSM-5 (6). On notera que la CIM 11 caractérise, cependant, le trouble du comportement sexuel compulsif.

Les effets délétères de cette pratique peuvent être d'ordre médical, émotionnel, professionnel ou social.

2. Epidémiologie

La pathologie addictive, du fait de sa diversité, tant sur son substrat, le caractère de sa pratique, son besoin de prise en charge, etc... est difficile à estimer précisément.

Selon l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), la consommation quotidienne de substances psychoactives concerne plusieurs millions de personnes (85,86). L'OFDT estime la consommation régulière, dans la population, à 25% pour le tabac, 8% pour l'alcool, et 7% pour le cannabis. 21% de la population de plus de 15 ans a reçu au moins un médicament psychotrope en 2017 (1).

Les « usagers problématiques de drogues », définis comme étant les consommateurs par voie Intra-Veineuse (IV), les consommateurs réguliers d'opioïdes, cocaïne ou amphétamines, seraient environ 350 000(1).

Les addictions comportementales, sont des pathologies de l'addiction, dont le support est un comportement, par exemple la pratique délétère de jeux vidéos, jeux d'argent, sport,

etc... Elles ne disposent pas d'autant de statistiques de consommation. Cependant, l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) estime que 1,3% de la population adulte présente un comportement de jeu problématique, en incluant les joueurs à risque modéré et les joueurs excessifs (8). L'évaluation du caractère problématique repose sur l'Indice Canadien du Jeu Excessif (ICJE) (9), comprenant neuf items, permettant de distinguer quatre catégories de joueurs : « joueur sans problème » ; « joueur à faible risque » ; « joueur à risque modéré » et « joueur excessif ».

3. Physiopathologie

Le trouble addictif se caractérise par une consommation répétée (7), puis l'installation d'une dépendance physiologique (besoin de consommer), avec des signes de tolérance (besoin d'augmenter la consommation), de signes de sevrage (mal-être induit par l'abstinence) ou de craving (envie irrésistible de consommer). L'individu perd le contrôle de sa consommation, et cherche à consommer, en dépit des possibles effets nocifs, sur sa santé ou son environnement. Une chronicisation, ponctuée de rechutes marque le trouble.

Le tableau clinique peut se diviser en 3 catégories de symptômes. Ils ne sont pas toujours présents, et ne sont pas nécessaires au diagnostic d'une addiction :

- Les symptômes comportementaux, issus de la perte du contrôle de la consommation. Ils se caractérisent par l'envahissement de la vie quotidienne par la consommation, avec des répercussions sur l'environnement familial, professionnel, etc.
- Les symptômes médicaux, avec des particularités en fonction du substrat. On prendra l'exemple des amphétamines, dont les effets secondaires sont très variés, aussi bien physique, comme un état de dénutrition, que psychique, comme la dépression.
- Les symptômes pharmacologiques, aussi dépendants du substrat de l'addiction, induits par la consommation répétée, vont se caractériser par une modification cérébrale progressive, pour s'adapter à la répétition, et entraîner une tolérance de l'organisme aux effets de la substances. Cette adaptation peut aussi se manifester par un syndrome de sevrage, lors de l'arrêt brutal de la consommation.

L'installation d'un trouble addictif n'est pas équivalent pour chaque individu. Dans cette étude (10), Robins *et al.* ont mis en avant, chez des vétérans du Vietnam fortement exposés à l'héroïne durant la guerre, qu'une faible minorité est restée dépendante aux opioïdes à son retour au pays tandis que les autres avaient abandonnés la consommation. Avec l'avancée des recherches sur le sujet, on connaît un peu mieux les facteurs de risques du trouble addictif, ils sont présentés en Figure 1. C'est l'interaction de ces différents facteurs qui fait la complexité des mécanismes qui sous-tendent la pathologie addictive.

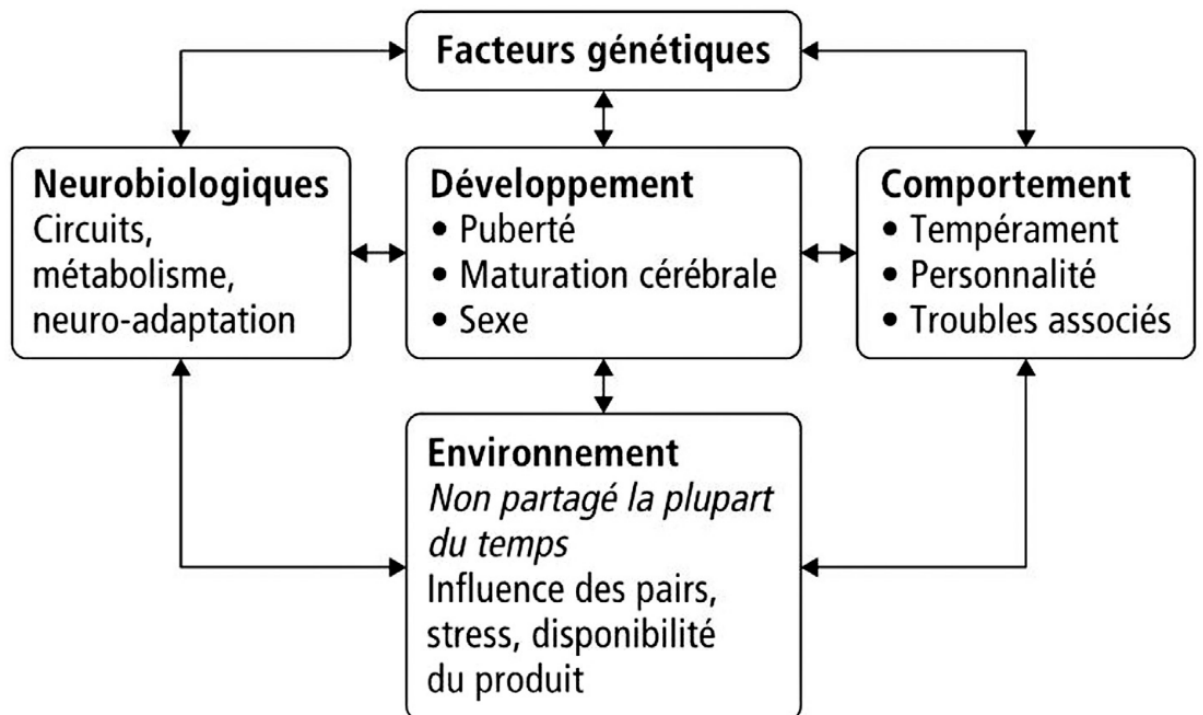


Figure 1 Facteurs de risques des addictions (7)

4. Aspect neurobiologique

L'installation de l'addiction se déroule en 3 stades (7) correspondants à l'activation de circuits neurobiologiques spécifiques. La consommation, le sevrage et l'anticipation.

Le premier stade, sollicite le circuit de la récompense schématisé en Figure 2. Ce circuit, correspond à la communication, via différents neuromédiateurs, entre différentes aires cérébrales. Il fournit à l'individu, la motivation d'effectuer des actions, ou d'adopter des comportements, physiologiquement en lien avec sa survie (recherche de nourriture, évitement des dangers, etc...). Il dispose d'une composante affective, du plaisir, provoqué par la récompense de l'action. Enfin, il dispose d'une composante cognitive, par le biais des apprentissages (appétitif ou aversif), permettant d'associer un comportement à sa composante affective, ou d'anticiper des futurs comportements.

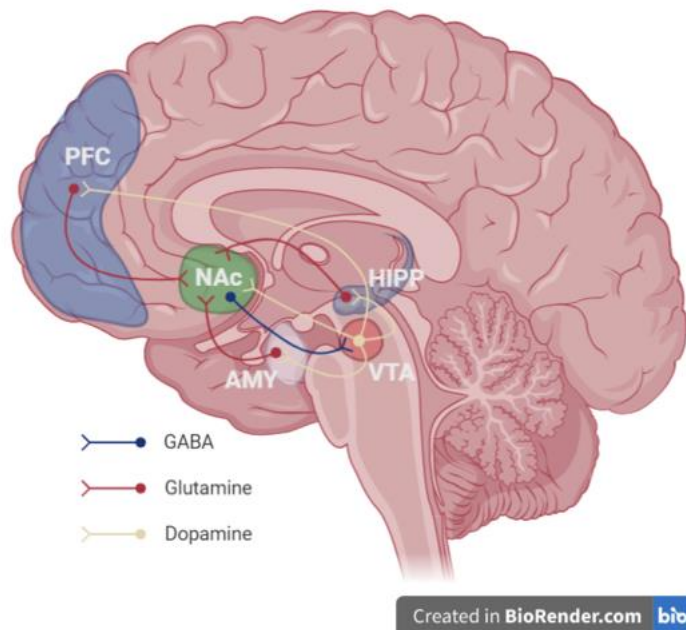


Figure 2 : Schéma du circuit de la récompense (11). VTA pour l'aire tegmentale ventrale ; NAc pour noyau accumbens ; PFC pour cortex préfrontal ; AMY pour amygdale ; HIPP pour hippocampe.

La pratique du comportement addictif active le circuit de la récompense, permettant l'association entre le comportement (stimulus conditionnel, terme défini plus bas) et la récompense (stimulus inconditionnel, terme défini plus bas). Lors de cette association, les éléments explicites et implicites du contexte, sont intégrés dans le souvenir. Au fur et à mesure des répétitions du comportement, les neurones dopaminergiques vont libérer la dopamine, par anticipation de la récompense, lors de la présentation de ces éléments du contexte. A ce stade, les indices de rappel du contexte vont pouvoir déclencher, à eux seuls, la motivation de pratiquer le comportement addictif, dans l'attente de récompense.

Le deuxième stade, correspond à un émoussement du système dopaminergique. La répétition de la pratique du comportement addictif va entraîner moins de libération de dopamine, par rapport aux premières fois. Le système de récompense sera moins sensible à son effet motivationnel, cela peu importe le comportement, et pas spécifiquement le comportement addictif. Le sujet va ressentir moins de motivation, dans la vie quotidienne. Parallèlement, un remodelage de l'amygdale, due à la répétition des effets dopaminergiques, expose le sujet à une plus grande sensibilité au stress, et déclenche plus d'émotions négatives. La répétition de ces états négatifs entraîne un nouveau conditionnement, motivé par le soulagement de l'inconfort de ces émotions négatives. Le sujet passe de la consommation pour stimuler la récompense, à la consommation pour soulager un état dysphorique.

Le troisième stade fait intervenir les circuits de la cognition, à savoir le cortex préfrontal. L'altération dans les circuits de la récompense et des émotions vont se répercuter au niveau des circuits de la cognition, dont le rôle inhibiteur résulte de la réflexion, de la prise de

décision. Le sujet va alors avoir du mal à contrôler son impulsivité, l'empêchant de maintenir son abstinence, malgré sa volonté.

5. Prise en charge et limites

A l'heure actuelle, la prise en charge des addictions est pluridisciplinaire. Elle intervient sur les différents aspects biologiques, psychologique et social. Cette approche a considérablement augmenté son efficacité. Pour le maintien de l'abstinence, l'arsenal thérapeutique se compose de psychothérapie, notamment des psychothérapies comportementales, et des traitements médicamenteux. Parmi ces traitements, au-delà des traitements symptomatiques, on retrouve les traitements substitutifs, comme la buprénorphine, des traitements aversifs, comme le disulfirame, ou des traitements empiriques, comme le bupropion. Bien que cet arsenal soit assez étoffé (résumé dans le *Tableau 1*), tous les traitements ne sont pas toujours efficaces.

Indication	Médicament	Mécanisme d'action	Principaux effets indésirables	Particularité législative
Dépendance tabagique	Traitements de substitution (TNS), buccal ou transcutané	Apport de nicotine, sans pics, pour diminuer les symptômes de sevrage.	Palpitations, étourdissements, céphalées, nausées, vomissements, insomnies.	Sans liste. Pris en charge sur prescription de médecins, sages-femmes, médecins du travail, chirurgiens-dentistes, infirmiers(ères) et masseurs-kinésithérapeutes (12)
	Varénicline	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques.	Insomnies, hyperthermie, idées suicidaires.	Liste I. En seconde intention après échec des TNS.
	Bupropion	Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.	Insomnies, hyperthermie, convulsions.	Liste I. En seconde intention après échec des TNS.
Dépendance à l'alcool	Acamprosate	Antagoniste des récepteurs au NMDA, stimulateur GABAergique.	Troubles digestifs, trouble de la libido.	Liste II
	Baclofène	Agoniste des récepteurs GABA-B	Syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal, troubles de l'appétit, de la vision, asthénie, acouphènes, troubles de l'humeur,	Liste I. Prescription limitée à 1 mois(13)

			hypersudation, myalgies, nausées, trouble de la libido	
	Disulfiram	Inhibition de l'alcool déshydrogénase, entraînant un effet antabuse en présence d'alcool.	Céphalées, fatigue, atteinte hépatique.	Liste I
	Naltrexone	Antagoniste des récepteurs aux opiacés.	Asthénie, anxiété, insomnies, myalgies, nausées, vomissements.	Liste I
	Nalmefene	Antagoniste des récepteurs OP1 et 3, agoniste partiel OP2.	Insomnies, céphalées, tremblements, vertiges, nausées, hypersudation.	Liste I
Dépendance aux opiacés	Methadone	Agoniste des récepteurs OP3.	Nausées, constipation, hypersudation.	Liste des stupéfiants. Primo prescription restreinte aux CSAPA et médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Renouvellement par tout prescripteur, et délivrance sur présentation de la prescription initiale. Durée de prescription de 28 jours, délivrance fractionnée de 7 jours. Mention du pharmacien chargé de la délivrance sur l'ordonnance.
	Buprenorphine	Agoniste partiel des récepteurs OP3, antagoniste des récepteurs OP2	Insomnies, céphalées, somnolence, hypersudation, nausées, constipation.	Liste I, assimilé stupéfiant. Durée de prescription de 28 jours, fractionnée de 7 jours. Mention du pharmacien chargé de la délivrance sur l'ordonnance.
	Naltrexone	Antagoniste des récepteurs aux opiacés.	Asthénie, anxiété, insomnies, myalgies, nausées, vomissements.	Liste I
	Naloxone + Buprenorphine	La naloxone est un antagoniste des récepteurs OP3.	Métabolisé sous forme inactive, lorsqu'elle est administrée en sublingual ou oral, elle induit un syndrome de sevrage,	Liste I, assimilé stupéfiant. Durée de prescription de 28 jours, fractionnée de 7 jours. Mention du pharmacien chargé de la délivrance sur l'ordonnance.

			lorsqu'administrée en IV. Son objectif est de dissuader le mésusage de la buprénorphine.	
--	--	--	---	--

Tableau 1 Liste des traitements médicamenteux actuels, de l'addiction(14).

Une difficulté de la prise en charge de l'addiction, sur le long terme, est le risque de rechute. Cette problématique ne dispose pas, à l'heure actuelle, d'une solution spécifique et efficace. A ce titre, on peut s'intéresser à la stratégie du blocage de la reconsolidation, qui promet de prévenir la rechute déclenchée par des éléments de rappel de consommation, source de craving.

B. La reconsolidation

Dans la partie suivante, je m'appliquerai donc à décrire le phénomène de reconsolidation. Pour cela, je commencerai par ce qui est admis, à l'heure actuelle, comme paradigmes de la mémoire, j'y aborderai les différents systèmes de mémoire et ses dynamiques, parmi lesquelles, la reconsolidation. Je passerai ensuite, sur l'aspect neurobiologique de la mémoire, en décrivant les structures cérébrales associées, et les neuromédiateurs impliqués. Plus loin, je définirai le cadre de la reconsolidation, en parlant, notamment des critères d'imputabilité à ce phénomène, qui nous serviront dans la deuxième partie de ce manuscrit. Enfin, je ferai une revue des molécules étudiées dans le blocage de la reconsolidation, en développant, particulièrement, le propranolol.

1. Paradigmes de la mémoire

La mémoire correspond à l'ensemble des processus (15) permettant l'enregistrement, la conservation et la restitution des informations issues de soi et de son environnement, via le système sensoriel. Elle est dynamique, dans le sens où elle sélectionne ces informations, en fonction de leurs pertinences, afin de rendre une représentation cohérente de soi et de son environnement.

Les travaux sur la mémoire sont nombreux (15–17) et ont fait évoluer notre compréhension du phénomène au fil de ces dernières décennies. A l'heure actuelle, on sait que les souvenirs ne sont pas tous, et immédiatement, stabilisés de façon pérenne dans notre mémoire.

On définit alors la mémoire comme un ensemble de processus dynamiques ayant comme base physique des circuits neuronaux spécifiques, présents dans différentes régions cérébrales (18). Ces différents systèmes interagissent suivant une certaine hiérarchie, afin de donner un résultat cohérent au processus mnésique.

Historiquement, on distingue la Mémoire de Court Terme (MCT), qui permet de retenir une information sur une courte période, de la Mémoire de Long Terme (MLT), qui permet le stockage sur une plus longue période. A la fin des années 1960, des travaux (19) montrent que ces termes ne sont plus appropriés dans le sens où ils mettent en évidence le caractère labile d'un souvenir attribué à la MLT. Par souci de clarté, je continuerai d'utiliser les termes de mémoire de court terme et de mémoire à long terme, à défaut de mémoire active et inactive, en prenant garde d'en faire la distinction, à l'aide de la Figure 3.

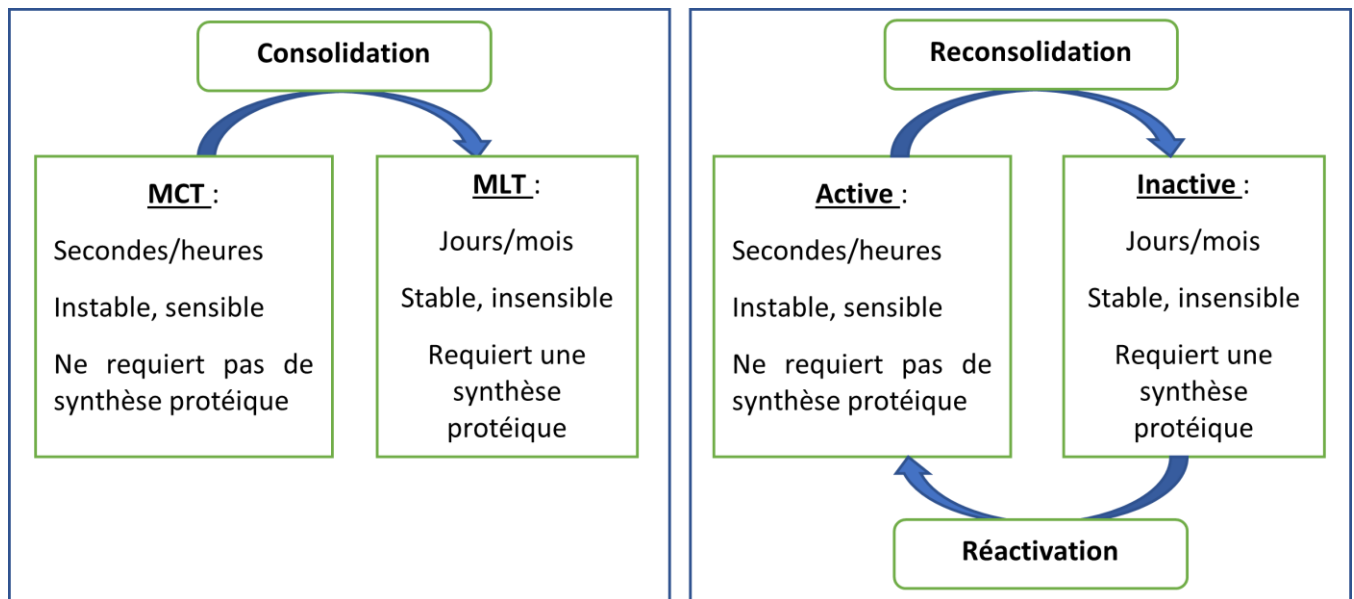


Figure 3 Modèle de traitements de la mémoire, d'après (19,20). A gauche, l'ancien modèle postule qu'une fois consolidée, la mémoire est immuable. La consultation d'un souvenir de la MLT s'apparente à la lecture d'une page d'un livre. A droite, le modèle proposé par Lewis (20,21) montre que la mémoire active et inactive, analogues de la MCT et MLT, sont reliées dans les deux sens. Un souvenir nouveau passe d'un état actif, avec le temps nécessaire à la synthèse protéique, à un état inactif, plus stable et insensible aux perturbations, telles qu'un traitement amnésiant. La réactivation d'un souvenir inactif lui confère un état actif, instable, et sensible aux traitements amnésiants.

La séquence globale de la trace mnésique peut se résumer par la Figure 4:

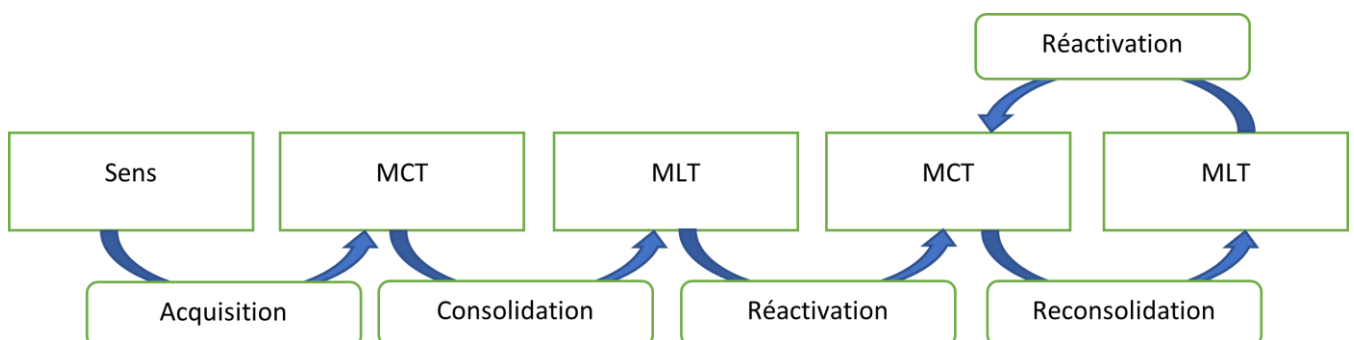


Figure 4 : Séquence d'opérations, dans les différents systèmes de mémoire, aboutissant à une trace mnésique, d'après (19,20).

D'autres théories (22) proposent que cette séquence soit facultative, et qu'un souvenir peut être directement ancré dans la MLT, depuis le système sensoriel. D'autres théories (23)

postulent que la séparation, entre MCT et MLT, n'est pas pertinente, car fonctionnant sur des réseaux neuronaux communs. La MCT serait plus une focalisation de l'attention, sur un contenu de la MLT, qu'un système séparé.

Dans le cadre de cette thèse, j'en resterai à la théorie de la consolidation et de la reconsolidation.

1.1. L'étude de la mémoire

Les premiers travaux bénéficiant d'une méthodologie scientifique, sur la mémoire commencent à la fin du XIX^{ème} siècle (16). Ce sont des études de patients, présentant des lésions anatomo-fonctionnelles, et des expérimentations animales ou humaines.

En premier lieu, il y a H. Ebbinghaus (16), qui teste sur lui-même un protocole visant à étudier l'apprentissage et la restitution de syllabes sans significations particulières. Ses premières observations montrent une dégressivité de l'oubli en fonction du temps et des répétitions.

Parmi les études de patients, le plus célèbre est sûrement celle qui concerne le patient H.M. (16). Epileptique, il subit une opération qui le privera d'amygdale et d'une partie de l'hippocampe. Ceci induira chez lui une amnésie antérograde, tout en conservant d'autres capacités cognitives.

Les expérimentations animales commencent avec Pavlov, à la fin du XIX^{ème} siècle, et ses travaux sur le conditionnement classique, puis se diversifient pour mieux cerner le rôle des différentes régions cérébrales.

Ces données ont permis la construction de modèles théoriques de la mémoire, modèles qui ne sont pas figés, et qui bénéficient d'apports réguliers, en particulier grâce à l'évolution des techniques d'imagerie.

1.2. Mémoire à court terme, de travail :

La mémoire à court terme, est le système de mémoire qui permet de stocker des informations, issues du système sensoriel, apprises quelques secondes plus tôt. Elle permet

de restituer des informations dans le même ordre, ou la même disposition spatiale. C'est une mémoire passive sur le plan de la cognition. C'est, par exemple, la mémoire à court terme qui est impliquée dans la restitution d'une suite de mots ou gestes qu'on vient de voir. Il n'y a pas de processus cognitif impliqué, dans le sens où l'action n'est qu'une répétition, sans besoin de contextualisation.

La mémoire de travail nécessite un processus cognitif. Elle consiste à manipuler des informations récentes, en les intégrant à une action en cours. Elle est active, dans le sens où elle permet d'assimiler, de mettre en relation, des nouvelles informations, dans un contexte nouveau, avec des représentations issues de la mémoire de long terme. Ce phénomène de digestion de la nouvelle information, permet de maintenir une cohérence de la conscience.

Lorsqu'un souvenir est intéressant à conserver, il est transféré à la mémoire à long terme, par le mécanisme de consolidation.

Si on vous demande de retenir les quatre chiffres du digicode, d'une connaissance à qui vous rendez visite de façon épisodique, après apprentissage, vous allez vous en souvenir le temps nécessaire pour franchir la porte. Il vous sera, sans doute, plus difficile de vous le remémorer, une semaine plus tard. On qualifie ce souvenir de fragile, car il ne résistera pas au passage du temps. Ce souvenir appartient à la mémoire de travail, ou mémoire de court terme (MCT) (16).

1.3. Mémoire à long terme :

La mémoire à long terme correspond à l'ensemble des systèmes qui permet la restitution de souvenirs consolidés. On la divise en différentes parties, selon le type de récupération du souvenir (Figure 5).

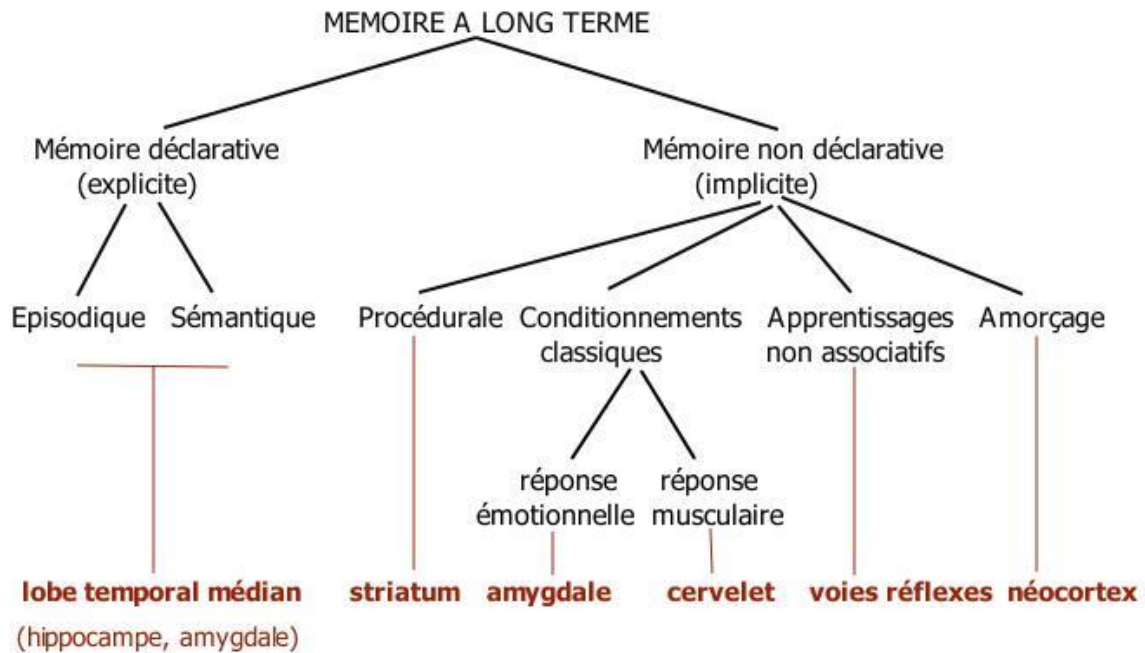


Figure 5 Taxonomie des systèmes de mémoire à long terme (24).

La mémoire déclarative, explicite, concerne les phénomènes conscients, et verbalisables. Elle intègre la mémoire épisodique (expériences personnelles, évènements) et sémantique (connaissances générales du monde, langage). La mémoire épisodique contient les souvenirs spécifiés dans le temps et dans l'espace, dont le rappel est associé au contexte d'apprentissage, contrairement à la mémoire sémantique (16).

La mémoire non-déclarative, implicite concerne les phénomènes inconscients, elle est, notamment constituée de la mémoire procédurale. Ce sont les souvenirs qui concernent la manière de faire, Il s'agit de la recette pour réaliser des activités. On y retrouve :

- le système de représentation perceptive (« Amorçage »), c'est à dire les souvenirs associés aux sens (vision, toucher, odorat, ouïe et goût) qui permettent de reconnaître les objets par ces sens.

- La mémoire émotionnelle, au sein des conditionnements classiques. Ce sont les souvenirs, entre autres, de situations de peurs ou menaces qui permettent de reconnaître une situation dangereuse et de réagir de façon à s'en extraire.

- Enfin les apprentissages non associatifs, qui ne sont pas couplés à un stimulus, comme le phénomène d'habituation ou de sensibilisation.

Si on vous demande, maintenant, de retenir les quatre chiffres de votre carte de crédit, après apprentissage, vous serez capable de vous le remémorer, pendant plusieurs années. On

qualifie ce souvenir de stable, car insensible au passage du temps. Ce souvenir appartient à la mémoire à long terme (MLT).

1.4. Les différentes opérations de la mémoire

La mémoire est un ensemble de processus dynamiques. Une expérience aura différents devenir, en fonction de l'intérêt qu'elle procure à l'individu. Ici, je vais décrire les différentes opérations possibles, et l'influence des émotions sur ces opérations.

1.4.1. *L'acquisition*

L'acquisition est la première étape, pour qu'un souvenir se forme. C'est l'étape où les informations de l'environnement, perçues par les structures sensorielles, vont être traitées et codées.

L'attention, joue un rôle clé dans l'apprentissage intentionnel (quand l'individu cherche à apprendre quelque chose). La distraction, la fatigue peuvent interférer avec cet apprentissage. D'un autre côté, l'apprentissage incident, intervient sans volonté de la part de l'individu.

C'est à ce moment que le processus de cognition va déterminer, selon la pertinence, l'utilité, de l'information, s'il est utile de garder cette expérience à long terme. Si c'est le cas, cette information sera consolidée, et passera de la mémoire de travail à la mémoire à long terme.

Le code de votre carte de crédit, que vous lisez pour la première fois, est une information suffisamment utile, pour que vous y prêtiez suffisamment d'attention. Elle sera consolidée dans votre mémoire à long terme.

1.4.2. *La consolidation*

Les travaux sur la mémoire, du siècle dernier, ont abouti au constat que les nouveaux souvenirs ne sont pas directement stables dans le temps, mais qu'ils pouvaient le devenir, par

un processus appelé consolidation(25). Ces nouveaux souvenirs, présents dans la mémoire de travail, s'ils ne sont pas consolidés, sont voués à être dégradés, puis oubliés.

On distingue la consolidation synaptique, qui correspond à la modification des caractéristiques chimique et/ou morphologique de la synapse (abordée en 2.1) et se déroule sur un temps court (quelques heures), de la consolidation systémique, plus longue (de l'ordre de quelques mois, voire années) qui fait intervenir différentes structures cérébrales. Selon le modèle standard de la consolidation systémique, l'hippocampe stocke rapidement l'information qui deviendra un souvenir avant de la transférer au cortex pour y être encodée. Lors de périodes d'inactivité (repos ou sommeil), l'hippocampe est capable de réactiver ces traces corticales et en renforcer les connexions cortico-corticales, leurs permettant d'intégrer les mémoires corticales existantes, et de devenir indépendantes de l'hippocampe, donc d'être consolidée. C'est un modèle qui permet d'expliquer que les atteintes hippocampiques, affectent la mémoire à court terme, encore dépendante de l'hippocampe, sans affecter la mémoire à long terme.

Ce processus peut être perturbé, par des événements extérieurs, comme la présence d'un traumatisme cérébral, l'interférence d'un nouvel apprentissage, des chocs électro convulsifs (26), des inhibiteurs de synthèse protéique (27), et autres agents amnésiants, administrés après l'apprentissage.

La temporalité de ces événements, par rapport à l'apprentissage initial, semble être un élément clé. En effet, si on présente ces événements perturbateurs trop longtemps après le premier apprentissage, celui-ci est conservé. Cette durée est de quelques heures pour la consolidation synaptique, et correspond au temps nécessaire à la mise en place des mécanismes cellulaires et moléculaires nécessaires aux remaniements des synapses.

A l'inverse, ce processus peut être optimisé par l'utilisation, lors de la fenêtre temporelle, de psychostimulants comme les hormones du stress (adrénaline, cortisol).

Ces différentes expériences sur la capacité à dégrader, ou potentialiser la consolidation des souvenirs, dans un court laps de temps après l'apprentissage, ont permis de mettre en évidence une séparation entre la consolidation des souvenirs, l'acquisition et la restitution.

Les expériences sur différents modèles animaux, montrent que ce phénomène est conservé à travers les espèces.

Une fois consolidée, cette trace mnésique est moins vulnérable aux événements extérieurs. Elle appartient, dès lors, à la mémoire à long terme.

Dans la revue des essais cliniques, il conviendra de différencier le blocage de la consolidation du blocage de la reconsolidation des souvenirs.

Si, lorsque vous cherchez à mémoriser le code de votre carte de crédit, on vous demande de modifier le code PIN de votre téléphone, vous risquez de vous mélanger dans ces deux séries de chiffres.

1.4.3. La restitution

La restitution, ou rappel, fait référence au processus qui permet la récupération d'une information stockée dans la mémoire. Cette restitution se manifeste sous la forme d'un retour à la conscience, pour la mémoire déclarative, ou d'un comportement, pour la mémoire non déclarative.

C'est un processus dynamique, qui requiert, à l'instar de la consolidation, des mécanismes de synthèse protéique (28). En effet, on a montré que cette restitution peut être empêchée par des inhibiteurs de synthèse protéique (la rapamycine et l'anisomycine). La restitution n'est pas une lecture passive du livre des connaissances. Ce processus peut aussi être endommagé par le stress (29)

Dans la revue des essais cliniques, il conviendra de différencier le blocage de la restitution, du blocage de la reconsolidation des souvenirs.

Lorsque vous devez payer avec votre carte de crédit, le souvenir du code vous revient à la conscience. Le stress, induit par la possibilité de ne pas pouvoir s'en souvenir, peut vous empêcher d'accéder à ce souvenir, ce qui augmente votre stress et vous installe dans une boucle délétère.

1.4.4. La reconsolidation

Lorsque vous utilisez votre carte de crédit, la restitution du code depuis votre mémoire à long terme vers votre mémoire de travail se fait. Si le code restitué correspond bien à celui de votre carte de crédit, son souvenir sera renforcé grâce au phénomène de reconsolidation.

Si vous perdez votre carte ou vous la faites voler, la banque vous fournira un nouveau code à quatre chiffres. Votre souvenir « code de la carte de crédit » se met à jour. Vous allez oublier l'ancien code au profit du nouveau. En effet, il vous sera plus pertinent d'associer ce nouveau code et d'oublier l'ancien devenu obsolète. Ce souvenir est stable et appartient à la mémoire à long terme grâce au phénomène de reconsolidation.

La reconsolidation est le mécanisme qui permet l'adaptation de la mémoire aux situations rencontrées. Elle permet la mise à jour de la mémoire, que ce soit en renforçant d'anciens apprentissages, en supprimant des informations obsolètes pour les remplacer par des données plus pertinentes.

1.4.4.1. Définition

La reconsolidation est un ensemble de mécanisme qui tend à consolider ou modifier un souvenir de long terme, exposé à une réminiscence. Durant cette réminiscence, le souvenir à long terme acquiert un état malléable, labile. Cet état permet la mise à jour du souvenir. La reconsolidation permet, alors, la consolidation, la modification voire la suppression de ce souvenir, en fonction des informations issues de l'environnement.

Cette théorie apparaît à la fin des années 60, pour expliquer le fait que les souvenirs consolidés ne sont pas totalement immuables. En 1968 (19), des chercheurs ont montré l'absence d'un comportement de peur, chez le rat, lorsqu'un traitement par des chocs électro convulsifs (CEC) suivait la réminiscence du stimulus conditionnant cette peur.

Jusque-là, l'amnésie de ce genre de comportement était observée si le traitement amnésiant était administré dans la fenêtre temporelle de la consolidation, les souvenirs ayant achevés cette consolidation étaient réputés insensibles aux traitements amnésiants. Ici, les chercheurs ont attendu 24 heures après le conditionnement, que la fenêtre de la consolidation se ferme, pour appliquer ce traitement.

Concrètement, ils ont conditionné 5 groupes de rats en leur faisant entendre un son (le Stimulus Conditionnel (SC)), avant de leur administrer une décharge électrique (Stimulus Inconditionnel (SI)), dans une enceinte spéciale, munie d'un biberon capable d'enregistrer ses utilisations. La fréquence d'utilisation du biberon sera l'indicateur de la peur ressentie par les rats. Plus les rats sont craintifs, moins ils utiliseront le biberon.

Le groupe de rats n°1 reçoit, immédiatement après le SI, un traitement CEC. Ce traitement permet de s'assurer de l'effet amnésiant du traitement CEC, sur la consolidation du souvenir « enceinte spéciale et/ou son = danger ».

Après 24 heures, période réputée comme étant en dehors de la fenêtre de consolidation des souvenirs, dans une enceinte différente du SI, les groupes n°2 et 3, entendent le SC. Le groupe n°2 reçoit un traitement CEC, immédiatement après la réminiscence du SC mais pas le groupe n°3. Ces groupes permettent de tester l'effet amnésiant du traitement CEC, après réminiscence du souvenir « son = danger ».

Le groupe n°4 reçoit un traitement CEC (sans réminiscence du SC). Il permet de contrôler que l'effet amnésiant du traitement CEC dépend de la réminiscence « son = danger ».

Le groupe n°5 ne reçoit rien, comme le groupe n°1 ce jour-là. Il permet de contrôler l'effet amnésiant du traitement CEC, en interférant sur la consolidation du souvenir « enceinte spéciale et/ou son = danger ».

24 heures après ces traitements, le comportement des rats est testé dans l'enceinte du SI. L'enceinte comporte un mécanisme qui compte le nombre d'utilisation du biberon, et le SC se déclenche à la 100^{ème} fois. Les mesures du temps passé jusqu'à la 100^{ème} utilisation, et entre la 100^{ème} et la 110^{ème} utilisation sont mesurées pour évaluer le comportement du rat.

Le groupe n°1 se distingue sur les 100 premières utilisations. Il a moins peur de l'enceinte du SI. L'amnésie du traitement CEC pendant la fenêtre de consolidation est vérifiée. Les autres traitements n'ont pas impacté le processus de consolidation.

Les groupes n°1 et 2 présentent moins de différences entre les utilisations sans SC et avec SC, en se distinguant des autres groupes. Le traitement CEC du groupe n°2, semble affecter le souvenir lié au SC, mais pas le souvenir du danger lié à l'enceinte du SI. De plus, l'amnésie rétrograde obtenue est de même intensité que celle obtenue par l'interférence de la consolidation. Constat qui n'était pas prévu dans la théorie de la consolidation, telle que formulée à l'époque, mais qui vient la compléter.

Cette amnésie n'arrivant pas sans cette réminiscence, on qualifiera ce type d'amnésie de rétrograde, car impacte des souvenirs constitués avant l'évènement amnésiant. Dans la littérature, on retrouve le terme de « cue-dependant amnesia », « cue » faisant référence à l'information sensorielle nécessaire, à la réminiscence du souvenir, signal nécessaire à la trace mnésique pour passer de l'état inactif (MLT) à l'état actif (MCT).

1.4.4.2. Le rôle de la reconsolidation

Le mécanisme de reconsolidation des souvenirs est observé dans de nombreuses espèces animales, vertébrés et invertébrés (30). Les études sur les différentes espèces ont aussi évalué différents souvenirs, du comportement aversif au comportement addictif, et différents types de mémoire.

La conservation de cette faculté présenterait un intérêt évolutif. On imagine que la capacité de renforcer ou d'actualiser avec des informations complémentaires, le souvenir d'un danger, ou d'une source de nourriture, facilite la survie. Elle permet à l'individu d'adapter ses souvenirs dans un environnement qui évolue, en sélectionnant et renforçant les plus utiles aux situations rencontrées et en intégrant de nouvelles informations si besoin.

Si une source de nourriture est abondante à un endroit, les visites successives vont renforcer le souvenir positif de cet endroit. Quand la source de nourriture n'est plus disponible, ou que les visites sont devenues dangereuses, y retourner trop souvent constitue une perte d'énergie, le souvenir d'abondance sera actualisé.

1.4.4.3. Les facteurs influençant le mécanisme de reconsolidation

Comme pour la consolidation, la reconsolidation peut être altérée, (via des chocs électro convulsifs, des inhibiteurs de synthèse protéique), ou potentialisée, (par électrostimulation de la formation réticulée du mésencéphale, de la strychnine), lorsque ces traitements sont administrés dans la bonne fenêtre temporelle, cette fois par rapport à la réminiscence (31).

C'est-à-dire que pour que la trace mnésique soit modifiée, il faut qu'elle soit dans un état de changement, un état actif. La réactivation du souvenir confère à la trace mnésique son état labile, malléable, qui requiert à nouveau les événements moléculaires pour se restabiliser.

D'autres facteurs, liés au souvenir ou à sa réactivation, vont influencer la possibilité du souvenir à devenir labile. Parmi ces paramètres, on retrouve (31–33) :

- L'âge du souvenir
- La complexité du souvenir, ses émergences dans les différents systèmes mnésiques

- La quantité de nouvelles informations à intégrer
- L'intensité de l'apprentissage
- L'état motivationnel lors du rappel
- Le contenu et la durée de la session de rappel

Cependant, plusieurs expériences ont montré que des souvenirs fortement consolidés sont susceptibles d'être tout de même perturbés, suggérant que ces facteurs limitants ne sont pas réhibitoires (33,34).

Pour évaluer les paramètres qui facilitent l'altération de la reconsolidation de souvenirs de conditionnement liés à l'addiction, Robinson *et al.* (2010), ont testé dans l'expérience suivante (33), plusieurs configurations de forces de souvenir dans un modèle de Préférence de Place Conditionnée (PPC). Le conditionnement consiste à associer un compartiment, dans une boîte de test, à une injection sous-cutanée de morphine, et un autre compartiment à une injection de solution saline. Ce renforcement a pour objectif d'engendrer un comportement de recherche de drogue, associée au compartiment. Les rats conditionnés présenteront une préférence pour ce compartiment, et y passeront significativement plus de temps. Les rats qui ne présenteront pas de préférence pour le compartiment « Morphine » seront exclus.

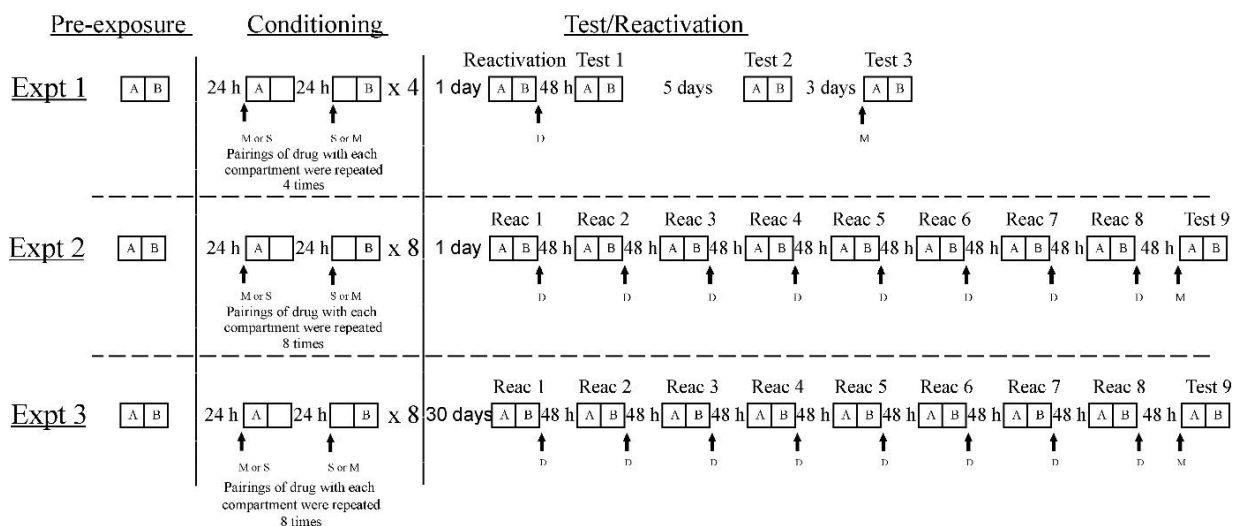


Figure 6 Schéma de l'expérience (33) de Robinson *et al.* (2010). M = Morphine ; S = Solution saline ; D = traitement post-réactivation. A et B sont les compartiments dans lesquels les rats ont accès. Pour éviter une préférence liée au compartiment, l'appariement du compartiment A, avec la Morphine ou la solution saline change pour chaque rat.

Dans la première configuration (Expt 1), 5 groupes de rats ont été conditionnés, avec 4 sessions d'injections SC de morphine, en respectant 24 heures entre les différentes injections.

24 heures après la dernière injection, ils ont placé 4 groupes de rats en situation de réactivation, dans la boîte pendant 30 minutes. Le 5^{ème} groupe, permettant de contrôler l'effet de la réactivation, recevra une injection de propranolol et de midazolam sans être présenté à la boîte de test.

A l'issue de ces 30 minutes, les 4 groupes reçoivent une injection soit, de propranolol, soit de midazolam, soit d'une association de propranolol et de midazolam ou de solution saline.

Dans la phase de test, les rats sont introduits dans la boîte de test à deux reprises, 2 et 7 jours après l'injection. On mesure et on compare les temps passés dans chaque compartiment, pour observer l'effet de la reconsolidation du souvenir de la PPC. Si le temps passé dans le compartiment « Morphine » est significativement plus long, que le temps passé dans le compartiment « solution saline », le conditionnement PPC est intact. Si la différence n'est pas significative, le souvenir du conditionnement est altéré.

Trois jours après le dernier test, on fait une injection de morphine aux rats, et on les place dans la boîte de test, pour observer si l'exposition à la morphine peut réactiver le souvenir PPC. Ce dernier test permet de simuler une « rechute ».

Cette configuration permet de valider le modèle expérimental, qui consiste à tester la possibilité de disruption d'un souvenir PPC, d'une force « faible ». Il en résulte, (Figure 7), que les rats, qui ont reçu le traitement complet (réactivation et propranolol/midazolam/propranolol + midazolam), ne montrent pas une PPC, cela, même pour l'exposition à la morphine, lors du dernier test. Les groupes témoins (sans réactivation, ou sans principe actif) montrent une PPC, dans le compartiment « morphine ».

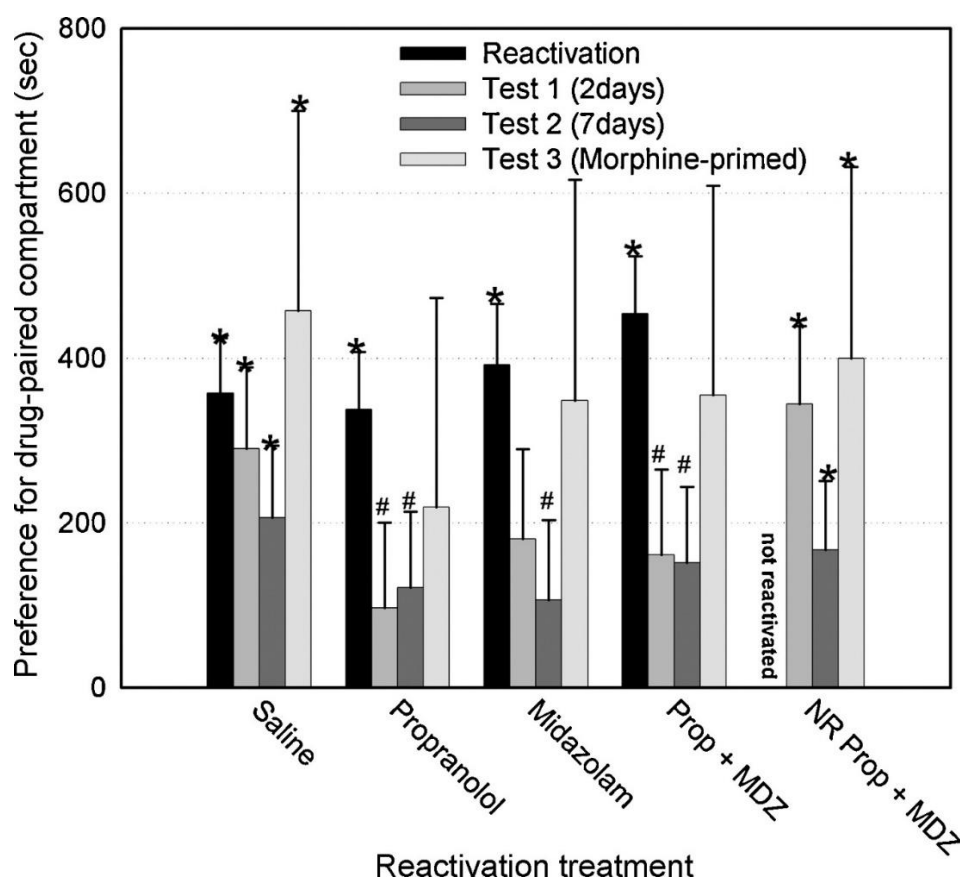


Figure 7 Résultats d'Expt 1 (33). * PPC significatif. # taille de PPC significativement différente de la première réactivation.

Dans la 2^{ème} configuration (Expt 2), le conditionnement se fait sur 8 itérations (au lieu de 4), pour renforcer le souvenir PPC. Les sessions de réactivations sont suivies d'injections soit, de propranolol, soit de midazolam, soit d'une association de propranolol et de midazolam ou de solution saline. Elles commencent 24 heures après le conditionnement, et font office de test de préférence du compartiment. Elles sont espacées de 48 heures, et sont au nombre de 8.

Comme pour l'Expt 1, un dernier test, simulant une « rechute », sera précédé d'une injection de morphine, pour observer si elle peut réactiver le souvenir PPC.

Cette configuration teste un souvenir « fort » de conditionnement. Les quatre groupes de rats présentent une PPC, (Figure 8), malgré le traitement amnésiant. A noter, cependant, que le groupe propranolol ne présente pas de PPC significative, après la « rechute ».

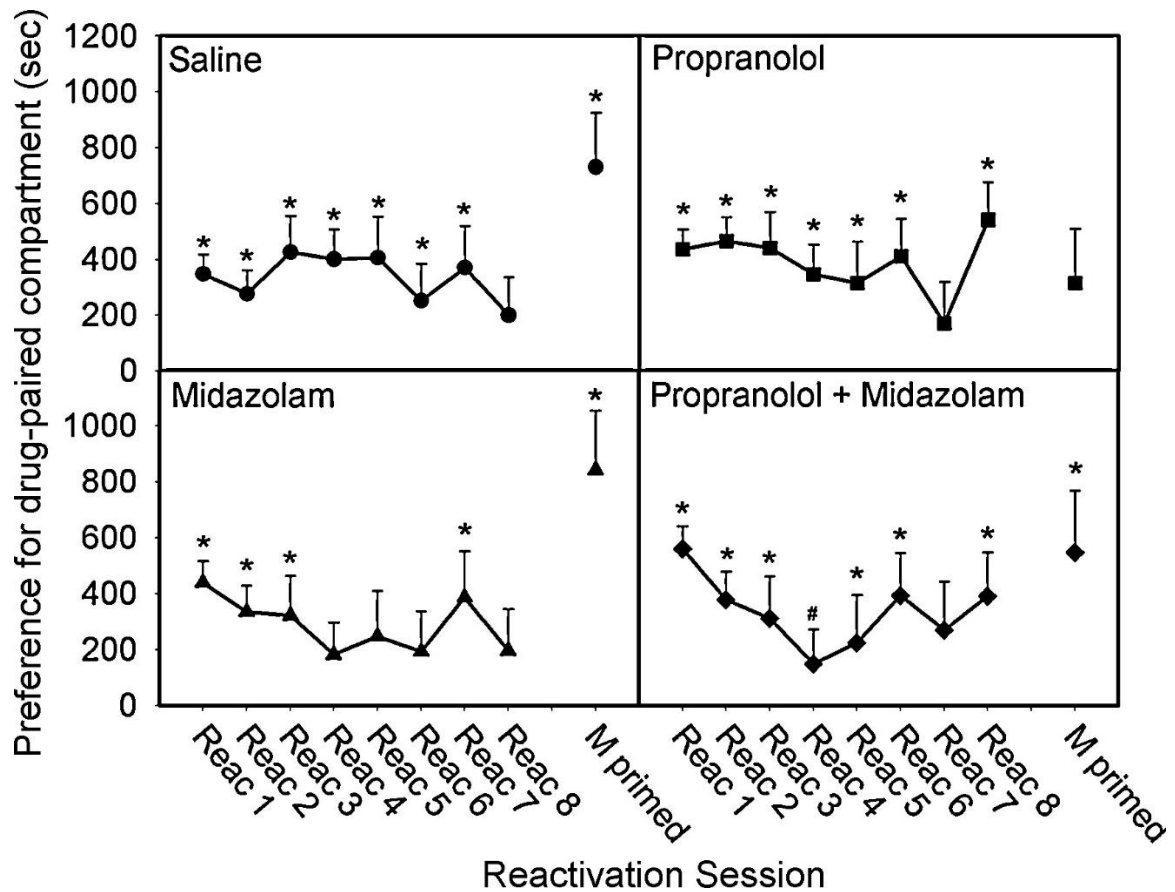


Figure 8 Résultats d'Expt2 (33). * PPC significatif. # taille de PPC significativement différente de la première réactivation.

Dans la 3^{ème} configuration (Expt 3), on retrouve la 2^{ème} configuration, à l'exception du délai entre le conditionnement et les tests, qui est de 30 jours.

Cette configuration teste un souvenir « fort », avec une période d' « abstinence » de 30 jours.

Si les quatre groupes présentent une PPC lors de la première session de réactivation, (Figure 9), le groupe ayant reçu du propranolol montre une perte de cette PPC, dès la deuxième session de réactivation. Le groupe ayant reçu du Midazolam seul ou associé au Propranolol, montre une perte de la PPC, mais la regagne au fil des réactivations. Le groupe ayant reçu la solution saline présente une PPC stable au fil des réactivations.

A noter que lors de la « rechute », bien que le temps passé dans le compartiment « Morphine » augmente pour la plupart des groupes, aucun ne montre une PPC.

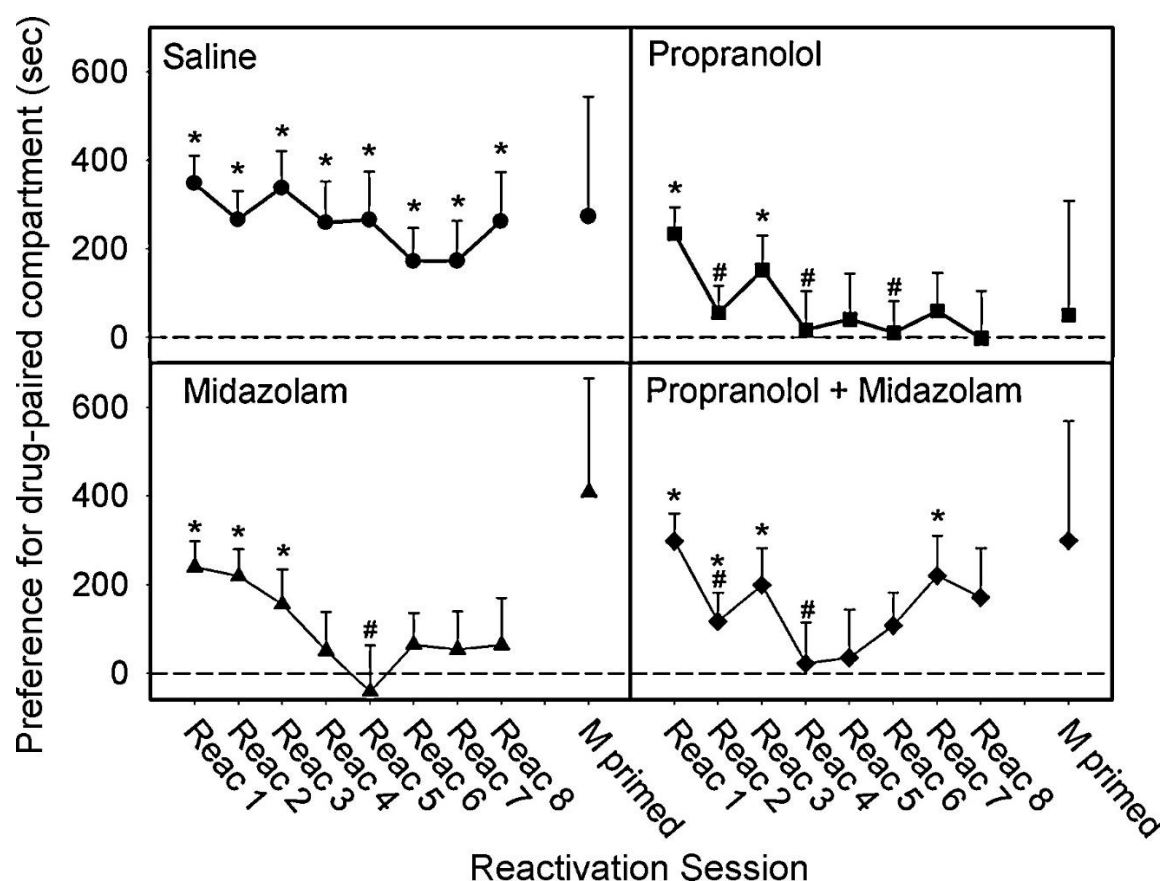


Figure 9 Résultats de Expt 3 (33) * PPC significatif. # taille de PPC significativement différente de la première réactivation.

Dans une quatrième configuration, les rats sont conditionnés par quatre répétitions d'appariement aux compartiments. Ensuite, ils reçoivent une injection de propranolol par jour, durant quatre jours. Tous les rats présentent une PPC au cinquième jour. Cette configuration permet de confirmer l'absence d'activité amnésiante, sans réactivation, du propranolol.

Les auteurs concluent que le propranolol, le midazolam et leur combinaison, sont capables de perturber le souvenir de PPC, après sa réactivation. Cette perturbation persiste après une semaine, et résiste à la réintroduction de morphine, ceci pour un conditionnement « faible », de 4 sessions.

Lorsque la force du conditionnement augmente à 8 sessions, le souvenir de PPC devient résistant à ces traitements amnésiants. Cependant, cette résistance peut être levée en respectant un délai entre le conditionnement et le traitement. Ici, après 30 jours, le souvenir de PPC est perturbé à l'issue de la 3^{ème} séance de réactivation.

D'autres expériences (35,36) suggèrent que l'augmentation du délai entre le renforcement et la réactivation, permet de lever cette résistance.

Dans la revue des essais cliniques, il conviendra de noter si la force du souvenir est prise en compte, et si une adaptation du traitement est réalisée. Par extrapolation, on peut penser que plus un comportement addictif est répété, plus il faudra respecter un temps d'abstinence avant de procéder au blocage de sa reconsolidation.

L'autre facteur limitant du blocage de la reconsolidation, qui a une importance cruciale, repose sur la complexité de la trace mnésique. En effet, la trace peut comprendre différentes associations entre structures cérébrales, et la réactivation peut ne pas toutes les affecter.

Dans l'expérience suivante (37), Debiec *et al.* (2006), conditionnent des rats à un choc électrique, à un premier son, suivi d'un second son, différent du premier. Lors d'une réactivation par le son 2, en présence d'agent amnésiant, le souvenir du son 2 est altéré, mais celui du son 1 est intact. La réactivation du son 1, en présence d'un agent amnésiant, entraîne, cependant, l'altération du souvenir des 2 sons.

Ceci montre l'importance de solliciter l'intégralité de la trace mnésique, lors de la réactivation, pour obtenir un blocage le plus complet de la reconsolidation. Ainsi, les caractéristiques de la session de réactivation sont déterminantes, pour le succès de la procédure.

1.4.5. *L'extinction*

Si un stimulus conditionné est présenté un grand nombre de fois, sans le renforcer, par la réponse conditionnée, alors la réponse va tendre, progressivement, à l'extinction. Ce mécanisme, contrairement à l'oubli, résulte d'un nouvel apprentissage. L'individu apprend à dissocier la réponse du stimulus.

Cela se vérifie par la capacité de cette trace mnésique à rester intacte, et à refaire surface, longtemps après le processus d'extinction, en la restaurant, ou par restitution spontanée (38). Cet apprentissage nécessite la consolidation, voire la reconsolidation, ce qui rend complexe l'identification des opérations aboutissant à un souvenir.

Dans le cadre du traitement du TSPT, la TCC d'exposition consiste à inhiber un souvenir de peur, par l'apprentissage que ce souvenir n'est pas pertinent, c'est-à-dire que ce souvenir de peur existe sans danger réel associé. En principe, on ajoute une couche comportementale inhibitrice, sur un souvenir toujours existant (38,39). Le souvenir de peur, éteint mais toujours présent, peut réapparaître à long terme si les séances de TCC ne sont pas maintenues.

A l'instar de la reconsolidation, l'extinction nécessite le rappel du souvenir. Plusieurs travaux (40,41) ont montré que la durée du rappel, détermine le processus mis en jeu. L'extinction demande un rappel plus long, nécessaire à l'apprentissage.

L'extinction se manifeste par une signature biochimique différente de la reconsolidation (35). La Figure 10 présente les résultats du blocage, de différents acteurs moléculaires de la mémoire sur la consolidation, la reconsolidation et l'extinction, à savoir la synthèse protéique, les canaux calciques voltage-dépendants de type L (LVGCC), les récepteurs au NMDA (NMDAR), et les récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1).

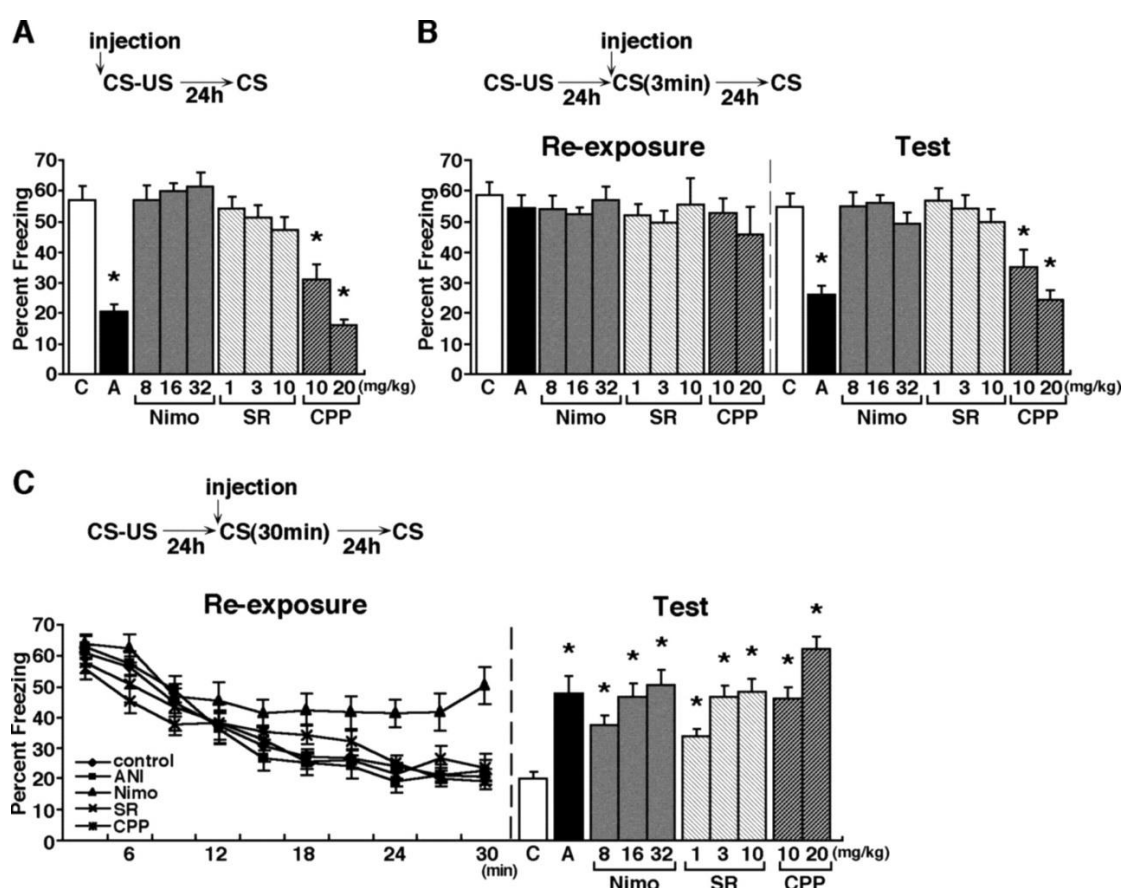


Figure 10 : Effets de l'Anisomycine (A) inhibiteur de synthèse protéique, de la Nimodipine (Nimo) inhibiteur des canaux LVGCC, du (SR) antagoniste des récepteurs CB1, et du (CPP) antagoniste des récepteurs NMDA, sur la consolidation (A), la reconsolidation (B) et l'extinction (C). * différence significative avec le groupe contrôle (C) ; Stimulus Conditionnel (CS) ; Stimulus inconditionnel (US). (35)

Ces résultats montrent que la consolidation et la reconsolidation ne nécessitent pas le bon fonctionnement des récepteurs CB1 et des canaux LVGCC, contrairement à l'extinction.

Dans la revue des essais cliniques, il conviendra de différencier un mécanisme d'extinction du blocage de la reconsolidation des souvenirs.

1.4.6. L'oubli

L'oubli est la faculté de supprimer la trace mnésique. Si cette fonction est essentielle (16), il n'existe pas de consensus clair quant à son mécanisme.

On peut évoquer l'usure biologique, naturelle, du support de la trace mnésique, lorsque le souvenir n'est pas sollicité. Cette trace peut, alors, se fragmenter jusqu'à la rendre inaccessible.

Selon la théorie de la consolidation et reconsolidation, une interférence pendant ces processus peut entraîner l'oubli. Cette interférence peut avoir diverse origine (nouvel apprentissage, agent pharmacologique, chocs électroconvulsifs, hypothermie...)

On fera la distinction avec l'incapacité de restituer une trace mnésique toujours présente, comme un souvenir éteint, et l'oubli.

1.4.7. Influence des émotions sur ces opérations

L'émotion est définie comme un état affectif (42), bref et intense, déclenché par un objet. Il se traduit par un changement physiologique et comportemental en réaction à cet objet. Les changements physiologiques sont quantifiables par des paramètres comme la fréquence cardiaque. Les changements comportementaux sont quantifiables par l'activité globale de l'individu, comme le retrait d'une source de douleur.

L'impact des émotions sur la mémoire, notamment via le système adrénergique (25), joue un rôle important sur la capacité à stocker une information à long terme. C'est un mécanisme bien conservé, au sein de différentes espèces, ce qui amène à penser qu'il confère

un intérêt évolutif. En effet, il est important de se rappeler ce qu'il est bon de rechercher ou d'éviter, dans l'environnement.

Des expériences ont montré qu'une information émotionnellement neutre sera moins bien retenue qu'une information émotionnellement connotée positivement, comme négativement.

On illustre ce phénomène par les souvenirs flashes (43) (« flashbulb memories »), souvenirs vivides et détaillés, qui apparaissent dans un contexte d'émotion publique comme un attentat ou une victoire sportive de grande ampleur. Ces souvenirs, à la manière du photographe qui capture, grâce à son flash en un instant et avec une grande précision, tous les détails d'une scène, peu importe leur pertinence dans le contexte, ont la particularité d'être bruts et larges. Ainsi, on peut se souvenir de la façon dont on était vêtu le soir du 13 novembre 2015, bien que cette information ne soit pas vraiment utile.

Cette modulation endogène de la consolidation se fait sous influence des hormones et neurotransmetteurs du stress, dans différentes aires cérébrales, que je développerai dans le chapitre suivant.

2. Neurobiologie de la mémoire

L'identification des substrats biologiques de la mémoire, a commencé par la description de lésions anatomo-fonctionnelles de la mémoire. On prendra comme exemple, l'analyse du syndrome de Korsakoff, dont les lésions des corps mamillaires se traduisent par l'incapacité de fixer les souvenirs sur le long terme, tandis que les souvenirs à court terme sont conservés. Ces observations ((16) pour une revue détaillée) ont permis de mettre en évidence et de caractériser les différents systèmes de mémoire. A l'heure actuelle, les techniques d'observation non invasives, comme l'IRMf (Imagerie à Résonance Magnétique fonctionnelle), permet d'étudier plus de sujets, notamment des sujets sains.

2.1. Les cellules

La consolidation synaptique est basée sur le remodelage des connexions entre neurones. C'est un processus qui se déroule sur quelques heures.

Les synapses sont les lieux d'échanges entre deux neurones. Lorsqu'une synapse est sollicitée de façon répétée, on peut observer une modification de celle-ci (15). On observe,

par le phénomène de potentialisation à long terme, un remaniement chimique, voire morphologique de cette synapse, afin de la renforcer à la suite d'un apprentissage associatif.

La modification de la perméabilité de la synapse, peut se faire de façon transitoire, reflétant la mécanique de la mémoire de court terme. Lorsque la synapse est sollicitée, un second messenger, comme l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique), est synthétisé dans le neurone postsynaptique. L'AMPc va activer des protéines Kinases A, qui vont modifier la perméabilité des canaux ioniques postsynaptiques, pour augmenter le flux d'ions qui traverse la membrane du neurone postsynaptique, générant des potentiels d'actions, des potentiels post synaptique excitateurs ou inhibiteurs.

Si la synapse est sollicitée de façon répétée, alors le messenger secondaire qu'est l'AMPc, va pouvoir agir plus en profondeur, en modifiant la transcription du génome (régulation des Kinases, morphologie de la synapse, densité et excitabilité des canaux ioniques...), pour modifier de façon durable les propriétés de la synapse, reflétant ainsi la mécanique de la mémoire à long terme. Les processus de modification synaptique sont les mécanismes sous-jacents des différentes opérations de la mémoire, vus précédemment.

2.2. Les structures cérébrales

Bien qu'il soit admis que le substrat biologique de la mémoire correspond au dynamisme des synapses, on peut noter que certaines structures cérébrales sont associées à différentes modalités de la mémoire. Le cortex cérébral, l'hippocampe et l'amygdale sont les principales structures, illustrées en Figure 11, dont j'aborderai le rôle.

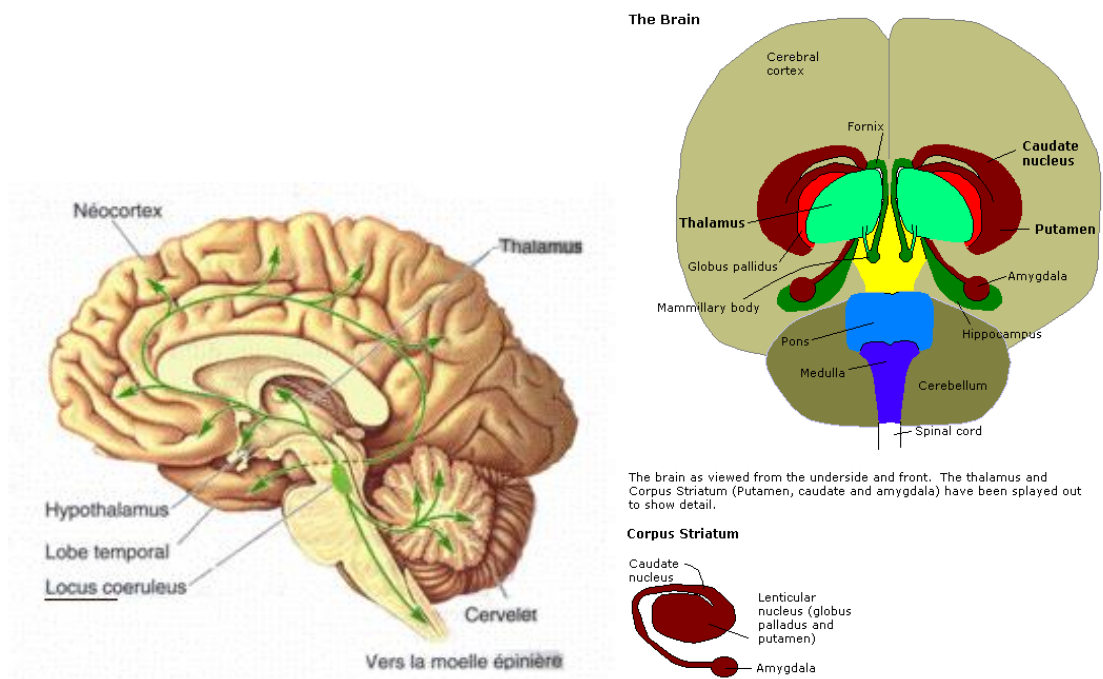


Figure 11 Structures cérébrales impliquées dans la mémoire (44,45)

2.2.1. Dans la mémoire de court terme

Le système exécutif, qui regroupe la mémoire de travail et l'attention, fait appel au cortex préfrontal et au lobe pariétal postérieur (15). Ces structures sont en relation avec les ganglions de la base, le thalamus, le système réticulé ascendant et les colliculi. Il permet l'évaluation de la cohérence d'une perception, en l'analysant avec les données récupérées de la MLT. Ce mécanisme se fait en lien avec l'hippocampe, qui permettra les associations. L'hippocampe stocke l'information, et la transfère ensuite au cortex qui la digérera. Cortex préfrontal et hippocampe rendent alors possible la connexion entre mémoires de court terme et de travail, avec la mémoire à long terme.

Lors d'un dysfonctionnement du lobe frontal, la défaillance de la manipulation de la mémoire entraîne des phénomènes d'affabulation.

2.2.2. La mémoire de long terme

La consolidation systémique est un phénomène, pouvant se dérouler sur plusieurs mois, qui résulte d'interactions entre différentes structures cérébrales.

Le cortex cérébral associatif sert à la formation des perceptions, qui sont des interprétations des sensations (informations issues du système sensoriel), en regard des informations déjà intégrées dans la mémoire de long terme.

L'hippocampe a un rôle de remodelage de la trace mnésique. Il récupère l'information du cortex, pour la rejouer en période d'inactivité (repos, sommeil). En réactivant la trace mnésique, issue du cortex, il permet le renforcement des connexions entre les différentes aires corticales, en aboutissant à un souvenir riche en détails contextuels et spatiaux.

L'amygdale module, en modifiant les processus de potentialisation à long terme, l'activité hippocampique (46). Ainsi, on a montré chez l'être humain que l'activation de l'amygdale, lors de l'encodage d'image, permet une meilleure mémorisation des images connotées émotionnellement, qu'elles soient positives ou négatives (47).

En complément de ces trois structures, on peut évoquer le rôle du noyau accumbens, et du système dopaminergique, sur le renforcement des souvenirs de valence émotionnelle, positive comme négative (48,49). Son rôle global sur la motivation, la récompense ou l'aversion en fait un élément important de l'apprentissage.

On notera aussi que plusieurs auteurs ont relevé une différence de résultats, dans le blocage de la reconsolidation de souvenirs, à l'aide du propranolol, entre homme et femme. Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer cette différence, par exemple une différence au niveau de l'amygdale(50,51), du métabolisme du propranolol, ou de l'interaction avec une contraception hormonale.

2.3. Les neuromédiateurs

On a vu, plus haut, l'implication des récepteurs au NMDA, dans la consolidation, la reconsolidation et l'extinction de souvenirs. Je n'aborderai pas cette voie de signalisation, dans le cadre de cette thèse.

Le système β -adrénergique joue un rôle important dans la modulation de la force d'un souvenir émotionnel, à long terme. Il est plus actif lors d'une stimulation chargée émotionnellement, en comparaison d'un stimulus neutre (52). Les premières preuves pharmacologiques sont apportées par des expériences animales, durant lesquelles on injecte de façon systémique, ou plus précisément dans l'amygdale, des agonistes des récepteurs β -adrénergiques, après un entraînement. Le résultat est une amélioration de la mémoire rétrograde (53). A l'inverse, l'usage d'antagonistes des récepteurs β -adrénergiques entraîne des défauts de la mémoire rétrograde (54).

L'interprétation qui en découle, est que le relargage d'hormones de stress, lors d'un événement chargé émotionnellement, active l'amygdale, ce qui favorise la rétention des informations liées à l'évènement.

Une autre preuve est apportée par la mesure chez l'animal, de l'activation noradrénergique endogène de l'amygdale pendant l'apprentissage. Ainsi, on note que l'augmentation de la noradrénaline, au sein de l'amygdale, est corrélée à l'intensité d'un choc électrique, et que cette augmentation est corrélée à la force du souvenir(55,56).

Plus tard des expériences ont montré un mécanisme similaire chez l'être humain. L'injection intraveineuse d'adrénaline, après avoir vu une série d'images, augmente la performance de restitution, après une semaine (57). De même, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs β -adrénergiques centraux diminue la performance mnésique (58).

Ainsi, l'action de la noradrénaline et son implication dans la mémoire émotionnelle ont été largement étudiées (52,55).

3. Le cadre de la reconsolidation

A cette étape, il convient de déterminer le cadre de la reconsolidation. Cela nous permettra de mieux discriminer les effets qui lui sont propres. Je me servirai de ces critères pour décrire si les études revues en partie B, font appel, ou non, à la reconsolidation, dans leurs protocoles.

3.1. Les critères d'imputabilité à la reconsolidation

Aujourd'hui, on caractérise le processus de reconsolidation en 5 points (20) :

- Un souvenir consolidé (MLT) redevient labile (MCT) lors de sa restitution.
- La reconsolidation est le processus par lequel ce souvenir passe en MLT.
- Il y a une synthèse de protéine lors de sa reconsolidation.

- Des agents amnésiants peuvent interférer avec cette synthèse protéique.
- Une fenêtre temporelle délimitée, de quelques heures, permet la modification du souvenir.

De cette définition, on peut en déduire des critères qui nous permettront d'évoquer un blocage de la reconsolidation :

- Seul le souvenir MLT est impacté, pas le souvenir MCT (32) : le blocage de la reconsolidation empêche un souvenir (issu de la MLT) remémoré (passé dans la MCT) de retourner dans la MLT. L'intervention doit être spécifique de cette étape pour éliminer la possibilité qu'elle inhibe l'émotion liée au souvenir, ou que l'activité amnésiante ne soit pas spécifique.
- Différencier la consolidation de la reconsolidation : la consolidation intervient en amont de la reconsolidation. Seuls les souvenirs consolidés peuvent être reconsolidés, lors de leurs réactivation (20).
- Un souvenir consolidé peut être reconsolidé s'il y a l'apport d'un élément nouveau, d'une nouvelle information à intégrer, pour mettre à jour le souvenir (59).
- Différencier extinction et blocage de la reconsolidation (60) : l'extinction est un apprentissage (ajout d'une couche, sur le souvenir), la reconsolidation agit sur des souvenirs déjà appris, en modifiant leurs devenir dans la MLT (ré encodage du souvenir). Ainsi, le souvenir réencodé, de façon à le dégrader, ne peut ressurgir, comme il le ferait suite à un processus d'extinction.

Ce dernier point est crucial dans l'efficacité à long terme et délicat à mettre en place car l'expression comportementale est très proche et ces deux phénomènes peuvent être concomitants (61,62). La différence entre extinction et reconsolidation réside alors dans le nombre de sollicitations. L'extinction étant un apprentissage, un nombre élevé de répétitions du stimulus est donc nécessaire pour qu'il se mette en place.

3.2. Les critiques de la théorie de la reconsolidation

A l'heure actuelle, la théorie de la reconsolidation ne fait pas consensus. L'inconstance des résultats d'études montre que cette théorie a besoin d'être approfondie. Ici, je liste les principales critiques que l'on peut trouver à son égard :

- Un mécanisme d'action différent de la consolidation : la reconsolidation est une extension de la théorie de la consolidation. Cependant, les mécanismes cellulaire, moléculaire et génétique sous-jacents bien que similaires, diffèrent (63).
- Une consolidation à retardement : la fragilité du souvenir dépendrait de l'âge, consolidation et reconsolidation ne seraient alors pas des processus distincts. On note cependant une différence de temporalité dans les deux mécanismes, le processus de reconsolidation étant plus rapide que le processus de consolidation. Ainsi, on remarque que la fenêtre temporelle pour qu'un agent amnésiant ou facilitateur impacte la mémoire est plus longue lors d'un apprentissage initial que lors d'une réactivation (64,65).
- Le blocage de la reconsolidation n'entraînerait pas la disparition du souvenir, mais un déficit de sa récupération : l'engramme, trace biologique de la mémoire, ne serait pas modifié, mais inaccessible (66). Cette critique s'applique également à la théorie de la consolidation.

3.3. Quel type de mémoire est concerné par le processus de reconsolidation ?

Dans le cadre de cette thèse, il est important de connaître l'étendue du processus de reconsolidation, dans les différents types de mémoire. En effet, le souvenir d'un comportement addictif étend ses ramifications à différents types de mémoire. Le conditionnement classique, ou apprentissage associatif, est le premier stade de l'addiction, celui où le circuit de la récompense favorise les stimuli environnementaux. Le contexte de la pratique s'inscrit dans la mémoire autobiographique. La pratique, les rituels s'inscrivent dans la mémoire procédurale. Enfin, le résultat de la pratique ou du manque, sera une source de modulation émotionnelle de la mémoire.

Chez l'être humain, une série d'études montre la possibilité de reconsolidation dans les différents types de mémoire.

3.3.1. *Le conditionnement classique*

Les études portant sur le blocage de la reconsolidation d'un conditionnement de peur sont nombreuses. Ici (67), Kindt *et al.* ont associé des photos d'araignées (stimulus conditionnel) à un choc électrique, désagréable mais non douloureux (stimulus inconditionnel). Le jour suivant, ils ont réactivé le souvenir, en présentant les photos d'araignées ou non (groupe contrôle), sous propranolol ou placebo (groupe contrôle).

Au troisième jour, les participants des groupes contrôles présentaient un réflexe de sursaut à la présentation du stimulus conditionnel (la photo d'une araignée), tandis que le groupe ayant reçu la réactivation sous propranolol ne présentait pas ce réflexe. Les auteurs ont répliqué l'expérience avec un suivi à un mois (68) avec les mêmes résultats.

Dans le cadre de l'addiction, il est intéressant de regarder des études sur le conditionnement appétitif. Ces études sont plus nombreuses sur les animaux ((69) pour une revue conséquente), et encore peu développées chez l'être humain. Ici, je citerai 3 études animales, et poursuivrai dans la partie B, pour les études chez l'être humain.

Dans la première étude (70), Przybyslawski *et al.* ont entraîné des rats à reconnaître les chemins d'un labyrinthe, dont 3 bras sur 8 menaient à une récompense. Cet entraînement consistait à placer le rat au milieu du labyrinthe, et à le laisser choisir les bras à explorer, sur des sessions de 5 minutes. Le rat est considéré comme entraîné, lorsqu'il accomplit 3 passages consécutifs, avec une erreur, au maximum, sur le choix du bras.

Le jour suivant l'entraînement complet, le rat est placé dans le labyrinthe, pour une session de réactivation, puis reçoit une injection de propranolol ou placebo. Le lendemain de la session de réactivation, les rats sont testés dans le labyrinthe, les erreurs de choix du bras sont comparées entre les groupes.

L'équipe note que le groupe ayant reçu le propranolol après la session de réactivation présente plus d'erreurs que les groupes contrôles, démontrant que le renforcement positif peut être déstabilisé, par le blocage de sa reconsolidation sous propranolol.

Dans la deuxième étude sur des rats (71), Lee *et al.* ont conditionné l'auto administration (SI) intraveineuse de cocaïne à la pression d'un bouton. Au même moment, une lumière s'allumait pendant 20 secondes (SC). Lorsque la lumière est allumée, les pressions du bouton n'étaient pas renforcées par l'administration de cocaïne.

La réactivation se fait après 9 jours d'entraînement, lors d'une séance de 15 minutes, la solution saline remplaçant la cocaïne. A la suite de la session de réactivation, les rats reçoivent une injection d'anisomycine, un inhibiteur de la synthèse protéique, ou de placebo, dans l'amygdale.

Pour tester le blocage de la reconsolidation du SC, on place 2 nouveaux boutons dans la cage. Il n'y a plus d'administration de cocaïne. Un bouton actif, déclenche 1 seconde de SC (lumière), l'autre bouton, inactif, ne fait rien. Cette situation permet de tester la recherche d'un nouvel apprentissage (nouveau bouton), en lien avec la recherche de cocaïne.

Les rats du groupe contrôle appuient significativement plus sur le bouton actif, que sur le bouton inactif. Les rats ayant reçu l'anisomycine après la séance de réactivation, ne présentent pas de différence significative, sur l'utilisation des boutons.

On en conclut que l'anisomycine, inhibiteur de synthèse protéique, a empêché le phénomène de reconsolidation du souvenir, c'est-à-dire l'association de la lumière à l'administration de cocaïne.

Plus tard, l'équipe de Robinson (33) montre la possibilité de bloquer la reconsolidation, d'un conditionnement entre un lieu et une injection de morphine, lors d'une expérience décrite en 1.4.4.3.

3.3.2. La mémoire procédurale

Dans cette étude (72), Walker *et al.* montrent la possibilité d'altérer le souvenir d'une séquence de touches, par l'interférence d'une autre séquence. Ils confirment, par ailleurs, l'importance du sommeil pour enregistrer un souvenir moteur.

3.3.3. La mémoire autobiographique

Dans cette expérience (73), Forcato *et al.* ont montré que l'association de syllabes peut être impactée par la perturbation de la consolidation et de la reconsolidation, par un nouvel apprentissage. Ainsi, ils montrent que la mémoire déclarative est sujette aux phénomènes de consolidation et reconsolidation.

Dans une autre étude (74), Schwabe *et al.* demandent à des volontaires de retenir un récit inconnu, après réminiscence d'expériences personnelles, neutres ou chargées émotionnellement. Un groupe contrôle était chargé uniquement des réminiscences d'expériences personnelles, sans le nouveau récit.

Ils ont observé que l'interférence du nouveau récit était plus importante sur les souvenirs neutres d'expériences personnelles, suggérant un blocage de la reconsolidation de la mémoire autobiographique. Ils formulent l'hypothèse que la décharge adrénérergique, lors de la réminiscence émotionnellement chargée, favorise la reconsolidation du souvenir, tandis que l'absence de décharge adrénérergique, lors de la réminiscence émotionnellement neutre, favorise le blocage de la reconsolidation, par l'interférence du nouveau récit.

3.3.4. *La mémoire émotionnelle*

Ce sont les souvenirs de peur, largement étudiés, qui montrent que la mémoire émotionnelle peut subir un blocage de la reconsolidation. Je décrirai deux études, la première concerne les souvenirs émotionnels déclaratifs, l'autre, des souvenirs émotionnels implicites.

Dans cette étude (75), synthétisée en Figure 12, Schwabe *et al.* font défiler des images émotionnellement neutres ou chargées à des volontaires sains. C'est la phase d'apprentissage.

Le jour suivant, sous Imagerie à Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), les volontaires sont soumis au propranolol ou placebo et à une réactivation, ou non, par le biais d'un rappel libre des images vues le jour précédent. C'est la phase de reconsolidation.

Le troisième jour, sous IRMf, les volontaires sont soumis à une série d'images, contenant les images vues le jour 1. On leur demande si l'image fait partie de cette série ou si elle est nouvelle.

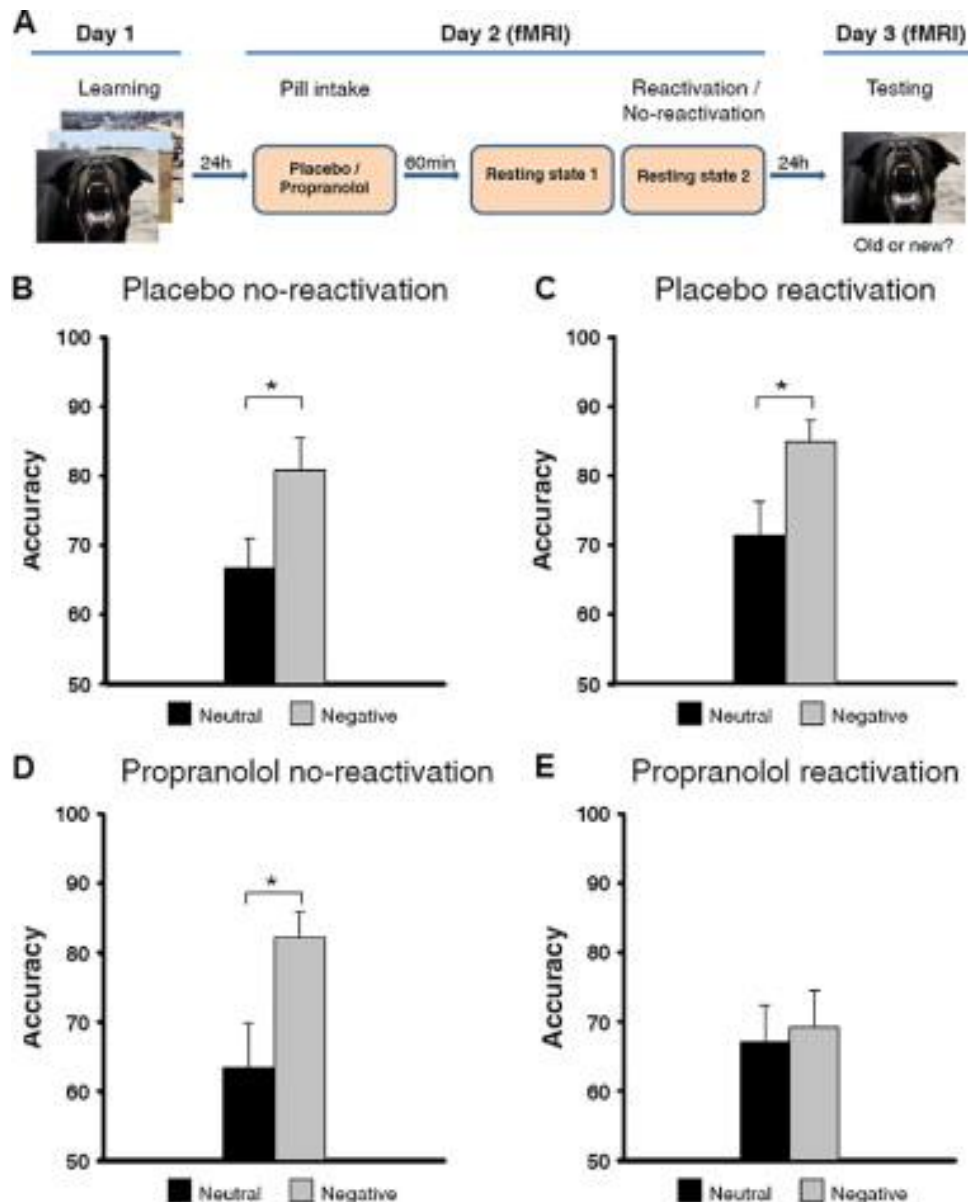


Figure 12 Protocole et résultats de l'expérience de Schwabe et al. (60). L'(*) correspond à une différence significative dans les scores de rappel

Ils constatent alors que le groupe ayant reçu le propranolol et la réminiscence, se rappelle de façon équivalente les images neutres ou émotionnellement marquées. Tandis que les autres groupes se souviennent mieux des images marquées émotionnellement, et qu'il n'y a pas de différence significative entre les scores de rappel, des images neutres, des différents groupes.

L'imagerie apporte la confirmation que l'amygdale et l'hippocampe sont deux structures très sollicitées lors de la réactivation. Fait plus important, le propranolol n'induit pas de différence dans l'activité de ces structures, lors de la réactivation. Le propranolol ne perturbe pas la réactivation en elle-même, mais les processus qui en découlent.

Dans l'étude suivante (3), Brunet *et al.* ont mesuré la réponse physiologique de patients souffrant de troubles de stress post-traumatique chronique au récit autobiographique de l'évènement déclencheur, de leurs pathologie. Ce récit a été enregistré une semaine plus tôt, lors d'une séance de réactivation, immédiatement suivi de la prise de propranolol à libération immédiate, et à libération prolongée, ou d'un placebo.

Brunet *et al.* ont constaté que la réponse physiologique, à savoir l'augmentation de la fréquence cardiaque, la conductance cutanée liée à la sudation, et un électromyogramme du muscle oculomoteur droit, qui enregistre les clignements réflexes de l'œil droit, des patients ayant reçu le propranolol, est significativement plus faible à l'écoute du récit, à l'exception de l'électromyogramme. C'est-à-dire que les patients sous propranolol présentaient moins de signes de stress, que dans le groupe placebo. Ceci va dans le sens d'un blocage de la reconsolidation d'un souvenir issu de mémoire émotionnelle implicite.

4. Les moyens de bloquer la reconsolidation

Depuis les années 2000, beaucoup d'études testant la théorie de la reconsolidation ont été publiées. Ces études, résumées en Figure 13, portent sur différents protocoles expérimentaux et différents traitements amnésiants.

Protocoles expérimentaux	Traitements amnésiants
Conditionnement de peur, lié à un son	Acides nucléiques antisens
Conditionnement de peur, lié au contexte	Inhibition de protéines Kinase
Mémoire épisodique	Souris KO (pour différents gènes)
Habitude	Interférence avec un nouvel apprentissage
Evitement passif	Inhibition de synthèse protéique
Apprentissage instrumental	Antagoniste de récepteurs
Motivation	Inhibition de synthèse d'ARN
Renforcement positif	Choc électro convulsifs
Addiction	Hypothermie
Apprentissage de séquences motrices	

Reconnaissance d'objet
Mémoire spatiale

Figure 13 Protocoles expérimentaux et traitements amnésiants ayant fait l'objet d'études dans le cadre de la reconsolidation. D'après Haubrich et al. (76).

4.1. Les protocoles expérimentaux utilisés pour évaluer le blocage de la reconsolidation

Le schéma type des études, visant à tester la capacité d'une intervention, à bloquer la reconsolidation d'un souvenir peut se résumer par cette séquence Figure 14 (77) :

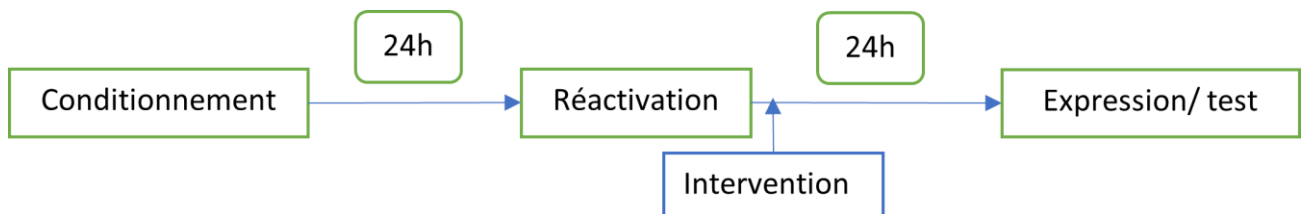


Figure 14 Séquence type d'évaluation d'une intervention sur la reconsolidation d'un souvenir

L'évaluation du blocage de la reconsolidation, tant sur l'animal que sur l'être humain, est basé sur la mesure comportementale du souvenir sollicité. L'absence du comportement signe l'efficacité du blocage de la reconsolidation du souvenir et sa dégradation.

Le conditionnement est utilisé, dans les travaux sur la reconsolidation, comme modèle de souvenir simple, car créé *de novo*. L'expérimentateur en maîtrise, sa temporalité, sa force et ses ramifications. Le conditionnement est un outil qui permet la création de souvenir, par apprentissage. Il aboutit à la création d'un lien entre un stimulus neutre (SN), c'est-à-dire un objet, à l'origine sans lien avec la réponse inconditionnelle (RI), et la réponse conditionnelle (RC). Cette réponse inconditionnelle est un comportement, déclenché par un stimulus inconditionnel (SI). La réponse conditionnelle correspond à la réponse inconditionnelle, liée au stimulus neutre, qui devient le stimulus conditionnel (SC). L'exemple type du conditionnement est l'augmentation de la production de salive d'un chien (RI) à la vue de nourriture (SI). Si lors d'un apprentissage on fait précéder la vue de nourriture (SI) par un son neutre comme un sifflet (SN), le chien finira par présenter une réponse conditionnelle, c'est-à-dire une augmentation de la salivation, à l'écoute du sifflet sans avoir à montrer de nourriture. Selon Pavlov, le conditionnement peut se décrire ainsi :

- Avant le conditionnement :

- Stimulus Neutre (SN) -> Réponse Neutre (RN)
- Stimulus Inconditionnel (SI) -> Réponse Inconditionnelle (RI)

- Pendant le conditionnement :
 - SN + SI = Stimulus Conditionnel (SC)
 - SC -> RI

- Après le conditionnement :
 - SN -> Réponse Conditionnelle (RC)

Par exemple, dans les études évaluant le blocage de la reconsolidation d'un conditionnement de peur chez le rat (19), on observe le temps passé dans une enceinte.

Chez l'être humain (67), on peut observer le réflexe de sursaut acoustique, via l'enregistrement de l'électromyogramme du muscle orbiculaire droit. Il s'agit d'une réaction réflexe qui fait intervenir, entre autres, l'amygdale et l'hippocampe, et qui permet de protéger les yeux en déclenchant le clignement des paupières à la suite d'un stimulus menaçant, notamment sonore. Ce réflexe dépend de l'état émotionnel de l'individu et peut être diminué par habituation du stimulus ou potentialisé par anticipation d'une situation menaçante. Dans cette étude (67), les auteurs conditionnent des participants (qui ne sont pas arachnophobes) en associant des photos d'araignées (connotées pour leur caractères menaçantes), à une décharge électrique désagréable au niveau du poignet, afin d'obtenir l'anticipation d'une situation menaçante à la vue de photos d'araignées.

Le schéma du conditionnement de l'étude (67) peut se résumer ainsi :

- Avant le conditionnement :
 - Photos d'araignées (SN) -> Clignement normal (RN)
 - Choc électrique (SI) -> Clignement amplifié (RI)

- Pendant le conditionnement :
 - Photos d'araignées (SN) + choc électrique (SI) = Situation menaçante (SC)
 - Situation menaçante (SC) -> Clignement amplifié (RI)

- Après le conditionnement :
 - Photo d'araignée (SN) -> Réflexe de sursaut acoustique potentialisé (RC)

La mise en évidence de la potentialisation du sursaut acoustique signe l'intégrité du souvenir du conditionnement.

4.2. Les traitements amnésiants

Les études sur le blocage de la reconsolidation reposent sur différentes sortes de traitements amnésiants. Les traitements que l'on développera sont ceux qui sont applicables, car peu toxiques, à l'être humain.

4.2.1. L'interférence d'un nouvel apprentissage

La possibilité de déstabiliser un souvenir, par l'interférence d'un nouvel apprentissage, est étudiée par Forcato *et al.* (78)(Figure 15). Dans cette étude, des volontaires ont été entraînés sur ordinateur, à retenir une série de paires de syllabes sans sens particulier, dans un contexte particulier (lumière, musique et fond d'écran). Le lendemain, ils apprennent une autre série de paires de syllabes, sans sens particulier, avec un contexte ambiant différent.

Cet apprentissage se fait après une démonstration rapide de l'exercice expliquant le principe, en associant les bonnes syllabes, via des fenêtres contextuelles qui s'ouvrent sur l'ordinateur. Si le sujet se trompe ou ne note rien dans la fenêtre, la solution s'affiche dans la fenêtre.

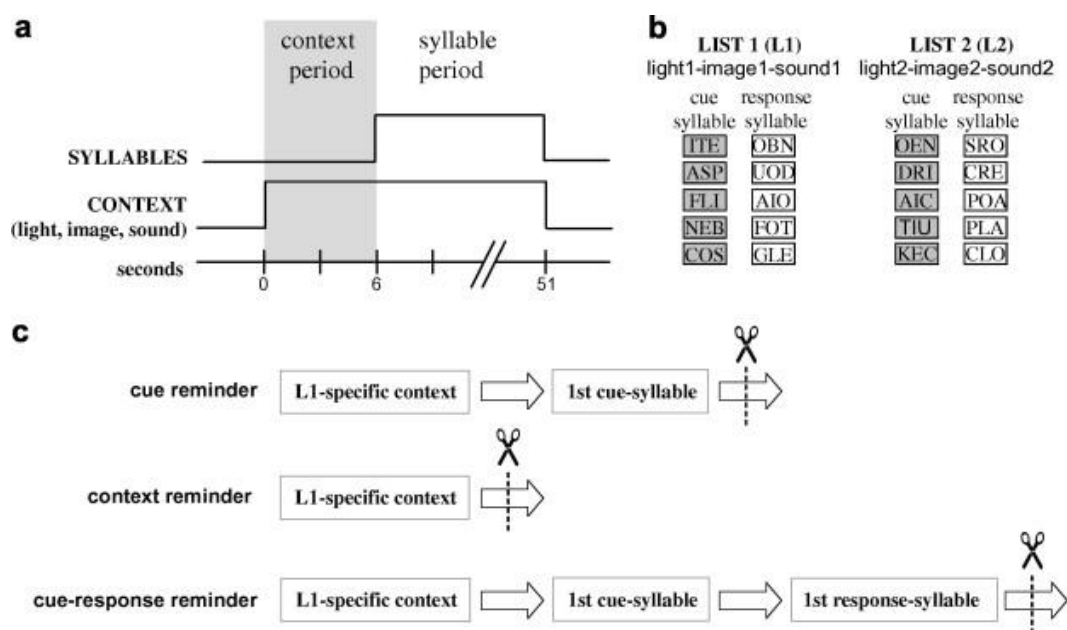


Figure 15 Protocole de l'étude de Forcato *et al.* sur l'impact de l'interférence d'un nouvel apprentissage, lors de la reconsolidation d'un souvenir (78). a) séquence d'apprentissage entre le contexte ambiant (lumière, image de fond et musique de fond) et la liste de syllabes.

b) listes des paires de syllabes. L1 pour le jour 1, L2 pour le jour 2. c) caractéristiques de la réactivation.

Avant l'apprentissage de la seconde liste de paires de syllabes, un groupe reçoit une réactivation, l'autre groupe non. Le troisième jour, les groupes sont testés sur leurs capacités à restituer les séries de paires de syllabes.

La réactivation consiste dans le cas « cue reminder », à donner le contexte (lumière, musique et fond d'écran) de l'apprentissage de la première série de paires de syllabes, puis de donner la première syllabe de la liste et, avant que le sujet ait pu noter la syllabe correspondante, interrompre la session en simulant une erreur technique de l'ordinateur.

Dans le cas « context reminder », seul le contexte est en place et la session est interrompue, en simulant une erreur technique.

Dans le cas « cue response reminder », le contexte est en place, la première syllabe apparaît, le sujet peut entrer sa réponse et la session est interrompue en simulant une erreur technique.

Ils notent que le groupe ayant reçu la réactivation, avant l'apprentissage de la seconde série de syllabes, fait plus d'erreurs lors de la restitution de la première série de syllabes, que le groupe qui n'a pas subi de réactivation.

Ils notent aussi, que le groupe ayant reçu une réactivation, avec la possibilité d'entrer une réponse, fait moins d'erreur que les autres groupes ayant reçu une réactivation. Ils suggèrent alors, que cette différence dans la session de réactivation amorce le processus de renforcement.

Ils concluent que, pour que la reconsolidation du souvenir soit bloquée, la session de réactivation ne doit pas contenir le résultat attendu par le souvenir. Car si la réponse prévue par le souvenir entre dans la session de réactivation, le processus de renforcement entre en jeu. Ceci confirme le rôle crucial de la session de réactivation sur le succès du blocage de la reconsolidation d'un souvenir.

4.2.2. Les molécules utilisées pour bloquer la reconsolidation

La stabilisation du souvenir est médiée par un circuit de synthèse protéique. Ce circuit peut être une cible pharmacologique. Les modulateurs de la neuromédiation qui agissent en amont de ce phénomène, constituent une piste intéressante, pour exploiter le blocage de la reconsolidation.

Ici, je décrirai certaines molécules ayant fait l'objet d'études chez l'être humain dans ce cadre : le propranolol, plus présent dans la littérature, et d'autres molécules moins étudiées.

4.2.2.1. Le Propranolol

Le propranolol est une molécule découverte dans les années 1960 et commercialisée depuis 1964. C'est un médicament ancien, dont la toxicité est bien maîtrisée. C'est un antagoniste non sélectif des récepteurs β -adrénergiques. Sa lipophilie lui permet de franchir la barrière hématoencéphalique (BHE), ce qui lui permet de bénéficier d'un panel d'indications assez large, plus ou moins éloignées de son utilisation cardio-vasculaire, que nous verrons plus bas.

4.2.2.1.1. Pharmacologie

Les récepteurs β -adrénergiques sont des récepteurs couplés à des protéines Gs (79). L'activation de ces récepteurs entraîne une cascade de signalisation intracellulaire, qui débute par la synthèse d'un second messenger, l'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC). L'effet physiologique final dépendra du sous type de récepteur concerné et de sa localisation tissulaire.

Ils sont stimulés, de façon endogène, par l'adrénaline et la noradrénaline, sécrétées par les glandes médullosurrénales, des neurones du système nerveux central et les neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique.

Ces récepteurs sont localisés dans le système nerveux central et périphérique, et sont retrouvés dans la membrane des cellules de certains organes (cœur, reins, bronches, vaisseaux sanguins...) innervés par les neurones post-synaptiques du système nerveux sympathique. Le système nerveux sympathique, est, de façon schématique, le système nerveux activé lors de situations de stress lorsque l'organisme est confronté à une situation de menace, où la solution est d'adopter un comportement de fuite ou de combat. Sous l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline, les différents récepteurs adrénergiques (α et β) vont produire un effet physiologique global, permettant de préparer l'organisme à s'adapter à la

demande d'un effort physique conséquent. L'activité cardiovasculaire augmente. Le cœur augmente son débit, en augmentant sa fréquence et sa force de contraction. Les vaisseaux modifient leurs calibres pour augmenter ou diminuer la perfusion sanguine des organes, en fonction de leurs utilités dans la situation. Les pupilles se dilatent. Les bronches se dilatent. Le système digestif se met en pause. La glycogénolyse hépatique se met en marche pour fournir du glucose aux cellules. Les glandes sudoripares sécrètent une sueur très aqueuse, etc...

Au niveau central, l'adrénaline et la noradrénaline vont :

- Contrôler le cycle veille-sommeil. L'activité du locus coeruleus augmente pendant l'éveil, et diminue pendant le sommeil. Le blocage des récepteurs adrénergiques, ou de la libération de noradrénaline, dans le locus coeruleus, entraîne des troubles de l'éveil.
- Contrôler la vigilance, les situations d'alerte ou de stress. L'augmentation de la noradrénaline dans certaines régions cérébrales augmente l'état de vigilance, induisant des comportements anxieux ou agressifs. C'est la modélisation de la réponse « fight or flight » observés par l'augmentation de l'activité dans le locus coeruleus.
- Les émotions et les désordres affectifs. Un dysfonctionnement de la transmission noradrénergique centrale, peut entraîner un comportement dépressif. C'est l'hypothèse soutenue par l'activité positive de certains antidépresseurs, augmentant la disponibilité synaptique de la noradrénaline et de la sérotonine, en inhibant leur recapture. De même, la diminution de la transmission adrénergique dans le locus coeruleus, par la réserpine, entraîne un comportement dépressif.
- L'apprentissage et la mémorisation. Le locus coeruleus projette vers le cortex préfrontal et l'hippocampe. Sa lésion diminue la capacité de mémoire à long terme.

Ces différentes fonctions sont assurées par les neurones adrénergiques et noradrénergiques, différenciés en groupes (respectivement C1 à C3 et A1 à A7), dont les fonctions ne sont pas totalement résolues. Le groupe A6, par exemple, localisé dans le locus coeruleus, projette sur des structures comme le thalamus, l'hypothalamus, le cortex et l'hippocampe, comme indiqué sur la Figure 16.

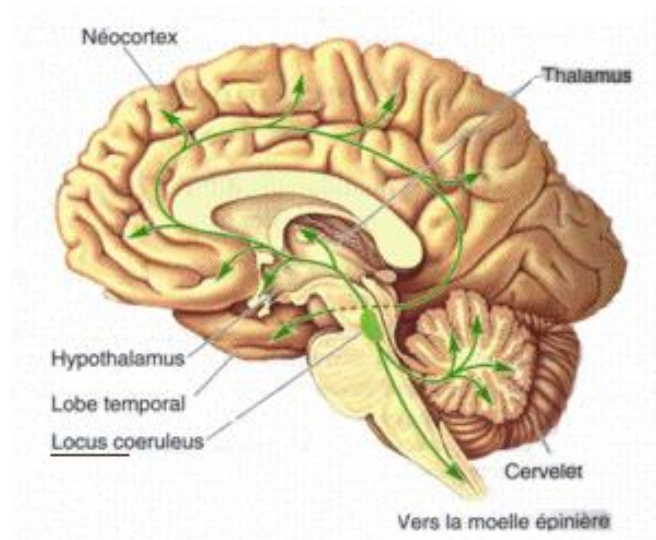


Figure 16 Projections noradrénergique du locus coeruleus(44).

Au niveau périphérique, les récepteurs β_1 -adrénergiques sont localisés au niveau cardiaque et rénal, leur activation stimule l'activité cardiaque (force de contraction, fréquence de contraction, vitesse de conduction et excitabilité) et la sécrétion de rénine (hormone hypertensive). Les récepteurs β_2 -adrénergiques sont localisés au niveau des cellules musculaires lisses, par exemple des bronches, des vaisseaux, du tube digestif et du tractus uro-génital. Leur activation stimule la relaxation de ces cellules musculaires, se traduisant par une bronchodilatation, vasodilatation, etc... Les récepteurs β_3 -adrénergiques sont principalement localisés sur les adipocytes, leur activation stimule la lipolyse.

Dans le système nerveux central, les récepteurs β -adrénergiques sont retrouvés sur les cellules gliales (80), où ils assurent un rôle support, comme la régulation du glucose, ou la réduction de la recapture du glutamate. On les trouve aussi sur les neurones, en grande quantité dans les couches intermédiaires du cortex préfrontal, à l'endroit où les projections thalamiques sont importantes. On trouve, aussi, les différents sous-types de récepteurs β -adrénergiques, exprimés différemment, en fonction de leurs localisations. Les récepteurs β_1 -adrénergiques sont majoritaires dans le cortex, les récepteurs β_2 -adrénergiques sont majoritaires sur les astrocytes du cortex préfrontal et les interneurones GABAergiques.

Le propranolol est un antagoniste compétitif des récepteurs β -adrénergiques. Il est non sélectif, c'est-à-dire qu'il aura autant d'affinité pour les récepteurs β_1 , que pour les β_2 -adrénergiques. Contrairement à d'autres bêtabloquants, il est sans activité sympathique intrinsèque. A forte dose, il est stabilisateur de membrane, bien que cette dose soit rarement utilisée par voie orale (81). Son énantiomère R (+) inhibe la conversion de la thyroxine (T3) en triiodothyronine (T4) (81).

4.2.2.1.2. Indications

Le propranolol possède des indications, comme tous les bêtabloquants, dans la sphère cardiovasculaire (81). On retrouve le traitement de l'hypertension artérielle, la prévention d'une récurrence d'infarctus du myocarde, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, les arythmies cardiaques ventriculaires et supraventriculaires, ainsi que la prévention des hémorragies gastro-intestinales hautes chez les patients présentant une hypertension portale et des varices œsophagiennes. Il est indiqué dans la prise en charge des effets secondaires du phéochromocytome, tumeur de la médullo-surrénale, se traduisant par une hypertension sévère. Du fait de sa lipophilie, il est indiqué dans le traitement de fond des migraines.

Le propranolol est également indiqué dans les tremblements essentiels, bien que le mécanisme d'action à l'origine de ses effets bénéfiques ne soit pas totalement résolu, son efficacité pourrait être dû à une action centrale.

Son activité inhibitrice de la conversion de la T3, son activité bêtabloquante (réduction de la fréquence cardiaque, des palpitations) et son efficacité sur les tremblements, explique son utilisation pour traiter les symptômes de l'hyperthyroïdie et de la thyrotoxicose.

Hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), du fait de sa capacité à franchir la BHE, le propranolol est utilisé dans la sphère neurologique (82). L'anxiété de performance, l'akathisie, le trouble panique, et certaines phobies spécifiques, comme les voyages en avion ou des interventions dentaires, sont des indications qui ont montré une certaine efficacité, en général comme traitement adjuvant. Le mécanisme d'action neurologique n'est pas totalement résolu, et l'effet périphérique bêtabloquant est une composante qui joue un rôle dans cette efficacité. Cependant, peu de recherches comparent l'effet anxiolytique des bêtabloquants, en fonction de leur lipophilie.

Les principaux effets secondaires du propranolol sont une augmentation du risque de bronchoconstriction en particulier chez le sujet asthmatique, un risque d'hypotension et de bradycardie. L'utilisation ponctuelle, dans le cadre de la reconsolidation, n'en fait pas un outil dangereux.

4.2.2.1.3. Mécanisme d'action possible dans le cadre de la reconsolidation

Bien que le mécanisme d'action, du blocage de la reconsolidation par le propranolol, ne soit pas totalement résolu, une théorie sur son fonctionnement semble émerger. Sur le plan moléculaire, la reconsolidation de souvenirs émotionnels, passe par une neurotransmission adrénergique, aboutissant à une synthèse protéique. Le propranolol, en

bloquant cette transmission, finit par bloquer la synthèse protéique nécessaire à la reconsolidation de la trace mnésique.

La majorité des études, mettant en évidence la capacité de blocage de la reconsolidation par le propranolol, repose sur le TSPT (83). Comme il est bien établi que l'encodage et la restitution de la mémoire sont facilités par les émotions, cette pathologie de la mémoire semble être une bonne candidate à l'application thérapeutique du blocage de la reconsolidation.

Lors de l'exposition à l'évènement traumatique, c'est-à-dire à une situation où l'intégrité physique du sujet, ou d'autrui, est menacée, les hormones de stress surconsolident son souvenir. On observe une augmentation de l'activité de l'amygdale. Cette trace mnésique devient réactivable, trop facilement, par des éléments du contexte de l'évènement, entraînant une forte réponse émotionnelle conditionnée. Cette réponse est pathologique lorsqu'elle entraîne une hypervigilance, et un comportement d'évitement des éléments déclenchant la réactivation du souvenir, que le sujet ne peut maîtriser.

Dans la prise en charge du TSPT, par le blocage de la reconsolidation de la trace mnésique par le propranolol, il est difficile de différencier si le propranolol bloque la reconsolidation du souvenir traumatique, ou agit comme un adjuvant anxiolytique d'une TCC. Le propranolol pourrait donc jouer un rôle d'anxiolytique lors de l'exposition au souvenir traumatique, permettant une désensibilisation systématique. Cette stratégie correspond à une méthode de TCC. Pour évacuer cette hypothèse, on pourrait inclure un groupe témoin avec un bêtabloquant périphérique avec remémoration, et un groupe témoin avec une méthode de relaxation et remémoration, sans bêtabloquant (39). Un autre moyen d'éliminer cette hypothèse, nécessiterait une évaluation à long terme de la persistance du TSPT. En effet, la différence entre extinction du souvenir et blocage de sa reconsolidation, outre les modifications de l'engramme, pour l'heure impossible à mettre en évidence, réside dans la pérennité de l'effet. L'extinction se superposant au souvenir, le souvenir, toujours existant, peut ressurgir.

4.2.2.2. Les autres molécules

J'aborderai ici, les différentes molécules qui ont pu être testées chez l'être humain, versus placebo (84). Ces études, contrairement aux études chez l'animal, sont rares. En effet, le nombre de molécules candidates est restreint, du fait de leur toxicité propre, ou de leur modalité d'administration.

Le manque de résultats positifs chez l'être humain, au contraire des animaux, soulève le problème de la transposition de la technique. Ce problème concerne le protocole expérimental de la session de réactivation et de l'intervention pharmacologique. Ce protocole

est relativement simple dans un modèle de peur conditionné, il est beaucoup plus complexe, dans le cas de souvenirs aux ramifications multiples. En effet, il semblerait important que l'intégralité de la trace mnésique soit sollicitée, lors de la réactivation, pour induire sa labilité. De même, il est plus simple pour la molécule d'intérêt d'atteindre la région cérébrale souhaitée, au moment souhaité, aussi bien chez un animal que chez l'être humain. En effet, on l'a vu plus haut, pour imputer l'effet au blocage de la reconsolidation par la molécule, il faut que l'activité de la molécule soit dans la fenêtre de reconsolidation. Chez l'être humain, on favorise l'administration par voie orale, et pour atteindre le site d'action, la molécule va devoir franchir plusieurs barrières physiologiques, dont la perméabilité peut varier d'un individu à un autre.

4.2.2.2.1. Le Sirolimus

Le sirolimus (aka rapamycin), est un immunosuppresseur indiqué dans la prévention du rejet de greffe (85), commercialisé sous le nom de Rapamune. C'est un inhibiteur de la kinase mTOR (la cible de la rapamycine chez les mammifères) et inhibe la transduction du signal intracellulaire. Son mécanisme d'action, dans le cadre du blocage de la reconsolidation, se situe entre celui du propranolol et celui impliquant la synthèse de protéine.

Son utilisation ponctuelle, après la réactivation du souvenir, ne pose pas de soucis de toxicité.

Dans cette étude, Suris *et al.* (86), ont administré une dose unique de Sirolimus à des anciens militaires, après le rappel d'un événement traumatique. Le groupe ayant reçu le Sirolimus n'a pas présenté de différence avec le groupe placebo. Cependant, ils ont remarqué une différence chez les vétérans des guerres ultérieures au Vietnam. Ils émettent alors l'hypothèse, que le souvenir est trop ancien, chez les vétérans de la guerre du Vietnam, pour bénéficier d'un blocage efficace de la reconsolidation du souvenir traumatique s'y réfèrent.

On l'a vu précédemment, l'âge du souvenir peut-être un frein dans le blocage de sa reconsolidation, en particulier dans le cas de TSPT, où un grand nombre de renforcements signent la pathologie. La durée moyenne, entre la prise de Sirolimus et la fin de l'épreuve de rappel, est de 45 minutes. Cette durée est peut-être trop courte pour permettre au Sirolimus d'atteindre son site d'intérêt.

4.2.2.2.2. La Memantine

La Memantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-Méthyl D-Aspartate (NMDA) au glutamate (87). Elle est indiquée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer,

avec un service médical rendu (SMR) faible. Les récepteurs NMDA sont des récepteurs ionotropes perméables au calcium, sodium et au potassium. Chez l'animal (77), il est montré que les antagonistes des récepteurs NMDA sont efficaces pour bloquer la reconsolidation de conditionnement de peur, de mémoire olfactive et gustative, ainsi que dans des modèles d'addiction aux drogues.

Dans cette étude (88), Das *et al.* ont testé la mémantine, contre placebo, chez des fumeurs ayant envie d'arrêter. Ils ne notent pas de différence significative entre les groupes, et concluent à un manque d'efficacité de la mémantine ou un manque d'efficacité de la session de réactivation.

4.2.2.2.3. Le protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote est aussi un antagoniste des récepteurs au NMDA. Il se présente sous forme de gaz, et est utilisé en anesthésie.

Dans cette étude (89), Das *et al.* n'ont pas relevé de différence significative sur la consommation d'alcool, chez des buveurs occasionnels, entre le groupe qui a reçu la réactivation et le groupe non réactivé. Ils ne concluent pas que le protoxyde d'azote est inefficace sur le blocage de la reconsolidation, mais qu'un manque d'efficacité dans leur protocole de réactivation est possible.

4.2.2.2.4. Lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local, qui diminue la perméabilité au sodium, en bloquant les canaux sodique voltage dépendant (90). C'est aussi un antagoniste des récepteurs NMDA (91). Il diminue la production de monoxyde d'azote (NO).

Dans cette étude (91), Becker *et al.*, ont administré de la lidocaïne, en se basant sur ses propriétés antagoniste des récepteurs au NMDA, et inhibitrice de la production monoxyde d'azote (NO), à des sujets dépendants à la cocaïne.

Les sujets sont répartis en 3 groupes, le premier reçoit une perfusion de lidocaïne après avoir lu un script induisant la réminiscence du craving. Le deuxième reçoit une perfusion de solution saline, après avoir lu un script induisant la réminiscence du craving. Le troisième reçoit une perfusion de lidocaïne, après avoir lu un script induisant la réminiscence d'un état de relaxation.

Une semaine après la session de réactivation, on note la capacité d'induction du craving du même script et on mesure la sensation de craving et la consommation de cocaïne sur les quatre semaines suivant la session de réactivation.

Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les groupes, et l'équipe conclue que la lidocaïne n'est pas une piste intéressante dans le blocage de la reconsolidation de souvenirs induisant le craving.

4.2.2.2.5. Metyrapone

Le metyrapone est un inhibiteur de la synthèse du cortisol, de la corticostérone et de l'aldostérone (92), commercialisé sous le nom de Metopirone, et indiqué dans la prise en charge des syndromes de Cushing tumoraux. Les glucocorticoïdes, à l'instar des catécholamines, sont des hormones du stress. On a donc étudié l'impact de ces hormones sur la reconsolidation de souvenirs émotionnels.

Dans cette étude (93), Marin *et al.* relèvent que l'administration de propranolol induit une augmentation des niveaux de cortisol. Dès lors, ils cherchent à comprendre si l'activité du propranolol, sur la mémoire, est due à son activité sur le système adrénergique, ou sur les taux de glucocorticoïdes. De plus, ils notent que l'administration de cortisol impacte, la restitution de souvenirs émotionnellement chargés et neutres. Cet impact semble variable, certaines études rapportent un renforcement du souvenir, d'autres une dégradation.

L'équipe a voulu tester la relation entre taux de cortisol et performance mnésique, dont la courbe semble être en « U ». Un niveau trop haut ou trop bas en cortisol semble être délétère pour la trace mnésique.

L'équipe ne peut conclure sur l'effet du metyrapone dans la reconsolidation, car ils utilisent le metyrapone, avant la réactivation de souvenirs neutres et émotionnels. Cette molécule ayant un délai d'action long, il semble difficile d'établir un protocole qui respecte la fenêtre de reconsolidation.

4.2.2.2.6. Cortisol

Les résultats des études sur la reconsolidation, sous cortisol, semblent inconstants (84). Les effets du cortisol peuvent être liés au sexe. Ainsi, les hommes y seraient plus sensibles. Cependant, les résultats des différentes études sont trop hétérogènes pour pouvoir affirmer

quoi que ce soit. Le cortisol pourrait, alors, jouer un rôle indirect, en modifiant les sécrétions des hormones sexuelles.

Dans cette revue de la littérature (84), concernant l'utilisation d'agents pharmacologiques, lors de processus de reconsolidation de souvenirs aversifs chez l'être humain, les auteurs analysent 3 études, utilisant le cortisol. Deux d'entre elles, ayant le même protocole, portent sur un groupe d'hommes (94) ou un groupe de femmes (95). Chez les hommes, le cortisol potentialise le souvenir reconsolidé, tandis que chez les femmes, avec ou sans contraception hormonale, il n'y a pas de différences significatives avec le placebo.

Les auteurs (84) ajoutent que les études sur les variations de la sécrétion de cortisol, lors de l'apprentissage de souvenirs aversifs, sont aussi hétérogènes avec des études montrant l'absence de différence entre les sexes, et d'autres montrant un meilleur conditionnement chez les femmes. Ils ajoutent que le cortisol interfère avec la sécrétion des hormones sexuelles, qui quant à elles, impactent l'apprentissage et l'extinction de souvenirs émotionnels.

5. Le champ d'application du blocage de la reconsolidation chez l'humain

La reconsolidation est le phénomène par lequel un souvenir, lorsqu'il est rappelé, devient labile pendant une courte période, appelée fenêtre de reconsolidation. Cet état permet son actualisation, pour l'adapter à la réalité de l'individu. Plus intéressant, cette fenêtre de reconsolidation peut être utilisée pour modifier un souvenir, notamment en utilisant certains médicaments. Ce phénomène, bien que largement étudié chez l'animal, souffre de sa transposition à l'être humain (96). En effet, peu d'études existent, et elles ont du mal à faire face aux difficultés méthodologiques.

Chez l'être humain, l'exploitation de cette caractéristique de la mémoire peut être intéressante comme cible thérapeutique des pathologies psychiatriques de la mémoire, comme les TSPT et les addictions. En effet, ces deux pathologies présentent une sensibilité pour les indices de rappels. Dans le TSPT, les indices de rappels vont entraîner un comportement d'hypervigilance, dans l'addiction ils vont entraîner un craving, ce besoin irrépressible de consommer et donc la rechute.

5.1. Le trouble du stress post traumatique (TSPT)

Le trouble du stress post traumatique (TSPT) est une pathologie caractérisée par des rappels d'un événement traumatique induisant une réponse émotionnelle intense, qui pousse

les patients à éviter les situations qui déclenchent ces rappels. Cette stratégie d'évitement est handicapante, pour le bien-être du patient, et est caractéristique du TSPT.

5.1.1. Définition

Le TSPT peut apparaître chez une personne, qui a vécu ou a été témoin d'un évènement qui a entraîné une peur intense, de l'impuissance ou de l'horreur, du fait de la menace ou de l'atteinte de l'intégrité physique (97). L'intensité de l'émotion vécue est alors une source de renforcement de la trace mnésique, lors de sa consolidation.

La pathologie se manifeste par des symptômes d'intrusion (6) et de flashback. On reconnaît chez les patients les éléments d'un conditionnement de peur (3) se traduisant par un comportement (stimulus inconditionnel) d'hypervigilance, de détresse, à la suite de l'exposition aux indices de rappels acquis lors de l'évènement traumatique (stimulus conditionnel).

Les hormones du stress viennent renforcer la reconsolidation de la trace mnésique lors de ces rappels (98). Les patients adoptent alors une stratégie d'évitement des situations et facteurs déclenchants le rappel de l'évènement traumatique. Leur comportement n'est plus lié à l'évènement traumatique directement, mais aux éléments associés.

5.1.2. Physiopathologie

Lorsqu'on est exposé à un danger, l'organisme s'adapte pour y faire face. La fréquence cardiaque et respiratoire augmente, la glycémie augmente, etc. C'est une réponse physiologique adaptée à un comportement de « *fight or flight* ».

Une réponse inadaptée, comme une submersion par la réaction émotionnelle, pourra induire un TSPT. C'est la détresse péritraumatique, détresse émotionnelle vécue pendant et immédiatement après l'évènement traumatique. Ce genre de réaction s'accompagne d'une augmentation de l'activité de l'amygdale (99), de la libération d'hormones de stress et d'émotions négatives intenses, entraînant le renforcement du souvenir de l'évènement traumatique (100).

En plus du renforcement de la consolidation par une charge émotionnelle intense, la reconsolidation du souvenir traumatique est aussi renforcée, lors des rappels spontanés ou

induits par des indices, par la même charge émotionnelle. Ceci entretient le patient dans un cercle infernal de renforcement de la trace mnésique.

5.1.3. Place du blocage de la reconsolidation des souvenirs traumatiques

Les mémoires explicite et implicite sont concernées par la modulation de la vive émotion ressentie au moment de l'évènement. Ainsi, la trace mnésique de l'évènement traumatique peut étendre les ramifications du souvenir à un large éventail des systèmes de mémoire.

Le traitement du TSPT, basée sur l'hypothèse du blocage de la consolidation du souvenir traumatique, apporte de bons résultats (101). Du propranolol est administré durant la fenêtre de consolidation de l'évènement traumatique, c'est-à-dire juste après l'exposition. Cependant, cette fenêtre est courte, et en pratique peu accessible, car il faudrait prévoir quand arrive l'évènement traumatique. Des recherches ultérieures (70) ont avancé l'hypothèse d'utiliser la fenêtre de reconsolidation du souvenir traumatique, comme cible thérapeutique. Cela permet d'agir à distance de l'évènement, après le diagnostic de TSPT, qui selon le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disease), manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (6), est posé après un mois de persistance des symptômes avec détresse et altération fonctionnelle.

Cette hypothèse est testée chez des patients souffrant de TSPT, avec des premiers résultats contradictoires.

Dans cette publication portant sur trois molécules (102), les auteurs ont randomisé des patients souffrant de TSPT en plusieurs groupes. La première étude sépare deux groupes d'une dizaine de patients : un groupe propranolol avec réactivation, et un groupe propranolol sans réactivation. La deuxième étude sépare trois groupes d'une quinzaine de personnes : un groupe mifepristone avec réactivation, un groupe mifepristone sans réactivation, et un groupe placebo sans réactivation. La troisième étude sépare deux groupes d'une quinzaine de personnes : un groupe mifepristone et D-cycloserine, un agoniste partiel des récepteurs au NMDA, avec réactivation et un groupe avec deux placebos avec réactivation.

La séance de réactivation est une auto-description de l'évènement traumatique. Le test se passe une semaine après et consiste à monitorer la fréquence cardiaque, la sudation via la conductance cutanée et un électromyogramme du muscle orbital, lors d'un scénario traumatique dirigé.

Les auteurs ne remarquent pas de différence significative dans la réponse physiologique ou dans les symptômes du TSPT dans les différentes études.

Dans une autre étude menée par Brunet *et al.* (3), les auteurs ont évalué, en double aveugle versus placebo, l'effet du Propranolol administré après la réactivation du souvenir traumatique d'une vingtaine de patients souffrant de TSPT. Le protocole est similaire aux études décrites ci-dessus, mais leurs résultats montrent une réduction significative de la réaction physiologique, chez les patients ayant reçu le Propranolol.

L'évolution des protocoles, en particulier l'administration de l'agent amnésiant, avant la session de réactivation, a permis d'obtenir de meilleurs résultats. Néanmoins, comme on l'a vu plus haut, pour attribuer ce résultat au blocage de la reconsolidation, il est important que l'agent amnésiant soit administré après la session de réactivation. Cela dit, dans le cas d'une prise orale, le temps que la molécule atteigne sa cible cérébrale, on peut considérer que la fenêtre de la reconsolidation est bien respectée.

L'utilisation du propranolol s'annonce être une thérapeutique prometteuse, mais son application reste encore perfectible, notamment par l'amélioration des connaissances des phénomènes sous-jacents. Il s'agit aussi de chercher à standardiser les protocoles, afin de pouvoir comparer les différentes études cliniques.

5.2. Liens entre addiction et TSPT

Dans cette revue (97), Gisquet-Verrier *et al.* présentent des motifs similaires entre trouble addictif et TSPT. L'élément central que l'équipe relève est l'hyper-réactivité à des indices de rappel, de la pratique d'un comportement addictif ou de l'évènement traumatique, conduisant le sujet à une envie irrépressible de consommer, ou à des reviviscences du traumatisme. Ainsi, ils posent l'hypothèse que ces pathologies sont des pathologies de la mémoire, où des souvenirs inadaptés prennent place.

Plusieurs points communs existent entre ces deux pathologies :

- Elles sont médiées par un souvenir central.
- Les récurrences augmentent la force de ce souvenir.
- Ces récurrences peuvent être déclenchées par des indices de rappel sans rapport direct avec le souvenir central.
- Ce souvenir central est né d'une émotion intense.

- Des symptômes communs, comme l'anxiété, les troubles du sommeil, une anhédonie, un émoussement affectif, une irritabilité, une hypervigilance, des troubles de la concentration, etc.
- Des facteurs de risques communs, comme la comorbidité d'une pathologie psychiatrique.
- L'hyperactivité adrénergique, corticoïde, ou l'implication dopaminergique.
- Des structures cérébrales impliquées, comme l'amygdale, le cortex préfrontal.
- Des rechutes, à distance d'un rétablissement clinique.
- Une comorbidité entre ces 2 pathologies, assez fréquente.

Sur la base de ces points communs aux deux pathologies, et sur les résultats intéressants obtenus dans la prise en charge du TSPT, l'hypothèse d'une thérapie centrée sur le blocage de la reconsolidation semble être une stratégie prometteuse pour la prise en charge de l'addiction.

5.3. Place du blocage de la reconsolidation de la mémoire, dans l'addiction

Le trouble addictif fait intervenir le conditionnement positif et le conditionnement aversif, avec l'implication des émotions comme modulateur. Une nouvelle piste de traitement pourrait être le blocage de la reconsolidation des souvenirs, ces indices de rappel liés à la pratique du comportement addictif. Ces indices de rappel sont présents dans différents systèmes de mémoire, explicite et implicite, et sont susceptibles d'être déstabilisés.

Cette stratégie aurait l'intérêt d'agir sur les éléments déclencheurs de la rechute. A savoir effacer le lien entre les indices de rappel de consommation et l'anticipation de la récompense, poussant le sujet addict à consommer. On peut imaginer aussi qu'un blocage de ces indices de rappel aurait une activité sur le renforcement négatif, en effaçant le lien entre consommation et soulagement de la dysphorie. Enfin, Le blocage de la reconsolidation, dans le cadre des addictions, présente l'avantage de ne pas être spécifique d'un substrat, de ne pas être invasif, et peu onéreux.

C. Revue des essais cliniques sur la prise en charge de l'addiction, par le blocage de la reconsolidation par le propranolol

Dans cette partie, je commencerai par expliquer la méthodologie de recueil des essais cliniques, puis je détaillerai ces travaux en fonction des équipes qui les ont menés.

1. Méthodologie

Le recueil des essais cliniques s'est fait sur le site <https://clinicaltrials.gov/>, avec les mots clés [ADDICTION] et [PROPRANOLOL] ; sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, avec les mots clés [ADDICTION] et [PROPRANOLOL], et le filtre « Randomized Controlled Trial » ; sur <https://www.sciencedirect.com>, avec les mots clés [ADDICTION], [PROPRANOLOL] et [TRIAL]. Seules les études portant sur le concept de reconsolidation sont retenues. Huit essais sont ressortis, et ont été intégrés à la revue. La neuvième étude (103), est incluse à la suite des lectures.

Les différents essais cliniques sont synthétisés dans le Tableau 2. Ils sont regroupés en fonction de leurs auteurs, et résumés selon les éléments testés, s'ils ont donné lieu à une publication, et s'ils mettent en place un protocole compatible avec la théorie du blocage de la reconsolidation.

Sur ces neuf essais, six ont donné lieu à une publication. Ils sont en majorité de phase II, avec des effectifs compris entre 17 et 181 patients. Le plus ancien date des années 2000, il est à part dans le sens où il ne teste pas le blocage de la reconsolidation mais les capacités anxiolytiques du propranolol. Je l'ai gardé pour apporter un élément de réponse à un des reproches ayant pu être adressé sur l'utilisation de cette molécule dans le traitement du TSPT. Les autres essais datent des années 2010, ce qui présage d'une évolution favorable au regard des avancées scientifiques sur la mémoire.

Ces essais cliniques concernent majoritairement l'addiction à la cocaïne, qui constitue le gold standard du modèle expérimental du craving. On notera des difficultés dans le recrutement, et le maintien des participants dans l'étude.

Les protocoles sont hétérogènes, et le blocage de la reconsolidation n'est pas forcément clair dans chaque étude, notamment en raison du délai nécessaire au propranolol pour arriver au site d'action, ce qui laisse présager une marge de progression sur l'étude de cette thérapeutique.

Responsable/ Pays	Délai Propranolol – Réminiscence	Groupes	Publication /Date	Cité	Phase	Taille échantillon	Substrat de l'addiction	Mesures	Résultat	Reconsolidation ?	Réf. NCT
Kyle Kampman /USA	Pas de réminiscence	2 : Propranolol vs Placebo	oui/2001	162	2	108	Cocaïne	Consommation, symptômes de sevrage ASI et échelle de craving	Diminution de la symptomatologie de sevrage	Non	NCT00000197 (104)
Michael Saladin /USA	Juste après la réminiscence	2 : Propranolol vs Placebo	oui/2013	87	2	50	Cocaïne seule (± Nicotine)	Echelle de craving	Diminution du craving entre les 2 sessions, pas à J+7	Oui	NCT00830362 (105)
	Juste après la réminiscence	2 : Propranolol vs Placebo	oui/2014	5	2	44	Alcool	Echelle de détresse et échelle de craving	Diminution de l'impact du trauma, pas du craving	Oui	NCT01055171 (106)
	Juste après la réminiscence	3 : Propranolol 40mg vs Propranolol 80mg vs Placebo	Non		2	181	Cocaïne	Consommation et échelle de craving		Oui	NCT01822587 (107)
Alain Brunet /Quebec	1h	2 : Propranolol vs Placebo	oui/2016	46	2	17	Tout	Autoquestionnaire et échelle de craving	Diminution du craving	Oui	NCT01634347 (108)
Gladys N. Pachas / USA	Juste avant	2 : Propranolol vs placebo	Oui/2015	33		54	Cigarettes	Craving et réaction physiologique	Pas de différence	Oui	NCT00916721 (109)

Kenzie Preston / USA	2h avant	2 : Propranolol vs placebo	Oui/2016	23	1	33	Cocaïne	Echelle de craving et réaction physiologique	Symptômes du craving supérieur dans le groupe Propranolol	Oui	NCT00688805 (110)
Marco Leyton /Quebec	Juste après la réminiscence	4 : Propranolol vs placebo vs réactivation avec indices de rappel vs sans indices	Non			60	Cocaïne	Autoquestionnaire craving et consommation		Oui	NCT01319214 (111)
Robert Malison /USA					1						NCT01978457 (112)

Tableau 2 Liste d'essais cliniques testant le propranolol, comme agent bloquant de la reconsolidation de souvenir, dans la prise en charge de l'addiction.

1. Travaux de l'équipe de Kampman

Dans cette étude (113), de 2001, Kampman *et al.* ont recruté 108 sujets addicts à la cocaïne en se basant sur l'hypothèse que les rechutes étaient dues aux symptômes liés à l'excitation du système nerveux autonome. Ils ont testé le propranolol, pour ses propriétés anxiolytiques.

Cette étude est une étude randomisée, en double aveugle sur des groupes Propranolol vs placebo. Elle se déroule sur huit semaines, et suit l'évolution de la consommation, l'adhésion au traitement, la sévérité de l'addiction, le craving, l'humeur et les signes d'anxiété, les symptômes de sevrage et les effets indésirables qui pourraient apparaître.

Ils ont remarqué que le groupe traité avec du propranolol présentait moins de symptômes de sevrage mais pas de différence sur la consommation, ni sur l'indice de sévérité de l'addiction (ASI), reflet du craving, de l'anxiété, de l'humeur et autres effets secondaires liés à la consommation. Ils notent que les sujets avec une symptomatologie de sevrage plus bruyante, répondent plus favorablement au propranolol. Chez ces sujets, l'adhésion au traitement est meilleure, et la consommation plus faible.

Cette étude n'aborde pas le sujet du blocage de la reconsolidation, mais montre la tolérance, et une certaine efficacité du propranolol sur les symptômes de sevrage, avec une meilleure réponse chez les plus gros consommateurs.

2. Travaux de l'équipe de Saladin

L'équipe de Saladin a conduit 3 essais cliniques entre 2009 et 2019.

Le premier essai (114) est de 2013. Il porte sur 50 participants addicts à la cocaïne. Le propranolol ou le placebo sont administrés directement après une session de réactivation. La séance de réactivation se fait par des indices de rappel de consommation de cocaïne. Des mesures sont enregistrées, sur le craving et la réponse physiologique, lors de 2 sessions test à J+1 et J+7, pendant laquelle les participants sont exposés aux mêmes indices de rappel. Le protocole est résumé par la Figure 17.

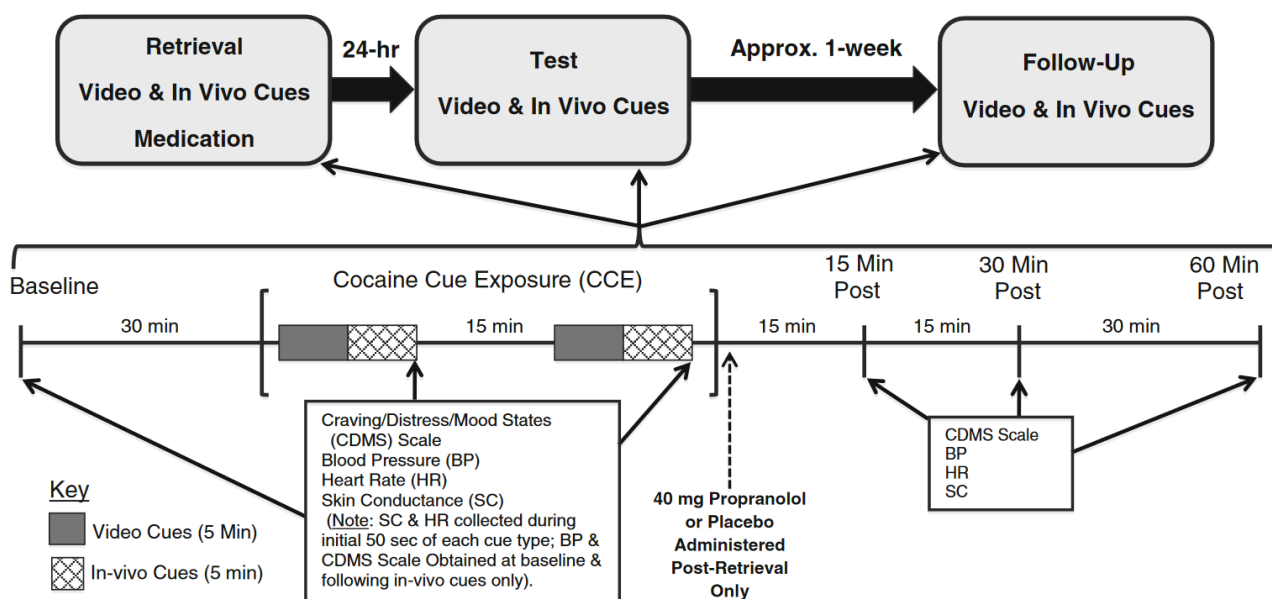


Figure 17 Protocole du premier essai clinique, de l'équipe de Saladin (114).

La session de réactivation consiste à présenter des vidéos de consommation de cocaïne, dans différentes configurations et des objets physiques simulant l'utilisation de cocaïne. A l'issue de celle-ci, les participants reçoivent 40mg de propranolol ou de placebo. L'exposition est de 5 minutes, pour éviter un phénomène d'extinction, correspondant à un nouveau conditionnement entre les indices de rappel et l'absence de consommation.

Les deux sessions test se déroulent de la même manière que la session de réactivation, mais sans médication. Elles ont lieu un jour et une semaine, après la session de réactivation.

Bien que l'équipe note une différence significative entre le groupe placebo et le groupe propranolol sur le craving et la réponse physiologique de la session test du lendemain, elle ne note pas de différence à une semaine et pas de différence dans la consommation pendant le suivi.

L'équipe conclue que le propranolol pourrait bloquer la reconsolidation de souvenirs basés sur la récompense (jusque-là, le blocage de la reconsolidation de souvenir n'avait été étudié que pour les souvenirs basés sur la peur), et que le propranolol n'entraîne pas d'effets indésirables dans ce contexte.

Le deuxième essai (115) de 2014 utilise le même protocole, chez des sujets souffrant de TSPT et d'alcool-dépendance. Le propranolol est administré immédiatement après la réactivation de souvenir traumatique.

Un jour après la séance de réactivation, au contact des indices de rappel du traumatisme immédiatement suivis d'indices de consommation d'alcool, on relève la détresse subjective et le niveau de craving pour l'alcool des sujets.

L'équipe note une diminution de la détresse dans le groupe propranolol sans avoir d'impact sur le craving.

Cet essai étudie l'addiction à l'alcool de façon indirecte. L'équipe mesure la répercussion du blocage de la reconsolidation des souvenirs traumatiques sur le craving à l'alcool. Ici, les souvenirs liés à la consommation d'alcool ne sont pas reconsolidés sous propranolol, mais uniquement rappelés, lors de la session test. Il en résulte que seules les manifestations du traumatisme sont impactées. La trace mnésique de la consommation d'alcool n'est pas recouverte, dans son intégralité, par la trace sollicitée lors de la réactivation.

Le troisième essai (116) teste sur 181 sujets dépendants à la cocaïne deux axes d'améliorations du blocage de la reconsolidation par le propranolol : augmenter le nombre de séances de réactivation, et/ou augmenter la dose de propranolol à 80 mg. Le propranolol est testé à 2 dosages différents, contre placebo, administré immédiatement après les sessions de réactivation. Les effets sont mesurés après 2 jours, 1, puis 3 et 6 semaines.

Ce dernier essai ne fait pas l'objet d'une publication. Mais les auteurs s'attendent à ce que le groupe propranolol montre une réduction du craving, de la réactivité aux indices de consommation de cocaïne, ainsi qu'une réduction de sa consommation.

3. Travaux de l'équipe de Brunet

Brunet *et al.* sont familiers du blocage de la reconsolidation par le propranolol. Ils ont évalué cette stratégie thérapeutique, dans le TSPT (3,117), et ont permis d'en faire évoluer le protocole.

Dans cet essai clinique (118) de 2016, 17 patients addicts qui cherchaient un traitement pour leurs addictions, tout substrat confondus, sont séparés en groupe propranolol et placebo. La session de réactivation consiste à lire leur récit d'une situation qui induit un craving. Pour se faire, on leur demande d'écrire une page sur leurs expériences avec la consommation. Pour s'assurer d'inclure un maximum d'indices de rappel et ainsi atteindre un maximum de ramifications du souvenir de consommation, on leur demande d'être aussi précis

que possible dans la description du lieu, des personnes présentes pendant l'expérience de consommation, d'anticipation ou de sevrage.

Le jour de la session de réactivation, les sujets ingèrent le propranolol (1mg/kg) ou le placebo et attendent 1 heure. Passé ce délai, ils lisent leurs récits, préalablement validé par l'équipe, sous la surveillance d'un investigateur qui s'assure de l'implication émotionnelle lors de cette tâche. L'investigateur n'intervient pas pour restructurer le récit ou l'interpréter. L'opération est répétée 6 fois, à raison de 2 sessions hebdomadaires, séparées d'au moins 48 heures.

Ils observent une diminution significative du score de craving, entre la deuxième et la sixième session, uniquement dans le groupe propranolol.

C'est un protocole qui est simple, rapide, respecte la fenêtre de reconsolidation, si on admet qu'un délai d'une heure est nécessaire au propranolol pour atteindre sa cible, dans le cerveau. Il a bien été toléré par les sujets, à en juger par le taux de protocoles complétés.

L'équipe discute des faiblesses de l'étude, qui reposent sur plusieurs points :

- Le manque d'évaluation à long terme
- La faible taille d'échantillon
- L'absence d'un groupe contrôle « propranolol sans réactivation ».
- La sur représentation masculine, chez les sujets.
- L'absence de discrimination entre les différents substrats d'addiction.

Ils concluent que cette étude est intéressante pour les recherches futures, à savoir la mise en place d'essais de plus grandes tailles.

Cette étude est la première à établir la faisabilité d'un protocole permettant le blocage de la reconsolidation, de souvenir lié à l'addiction, comme traitement adjuvant à la prise en charge de l'addiction, en utilisant le propranolol. L'équipe montre que ce traitement est compatible avec une prise en charge classique. De plus, il est court, bien toléré et facilement assimilable par les équipes soignantes.

4. Travaux De l'équipe de Pachas

Dans cet essai de 2015 (119), Pachas *et al.* ont testé chez 54 fumeurs abstinents depuis la veille, l'efficacité du propranolol contre placebo, dans le blocage d'indices de rappel de la consommation de cigarettes. La session de réactivation consiste en un script personnalisé d'images rappelant la consommation de cigarettes établi une semaine auparavant. Le propranolol ou le placebo était donné immédiatement après ce rappel.

Une semaine après, la conductance cutanée, la fréquence cardiaque et l'activité du muscle sourcilier sont monitorés pendant une session de visionnage du script personnalisé et d'un script neutre.

Pachas *et al.* ne relèvent aucune différence significative entre le groupe placebo et le propranolol.

Cet essai apporte, néanmoins, une preuve solide de la réactivité mesurable aux indices de rappel personnels scriptés, comparés aux indices neutres et valide ce protocole.

5. Travaux de l'équipe de Preston

Dans cet essai (120), l'objectif est d'évaluer la possibilité d'atténuer le craving induit par des indices de consommation de cocaïne, chez des sujets dépendants aux opioïdes, traités par méthadone. Les sujets sont au nombre de 33, et sont séparés aléatoirement et en double aveugle en deux groupes : Propranolol vs placebo.

Les sujets ont entre 18 et 55 ans, stables sur leurs dosages de méthadone depuis au moins un mois, consommateurs de cocaïne depuis au moins un an et dans les 30 derniers jours. Ils n'ont pas de contre-indication au propranolol et ne présentent pas de troubles cognitifs.

Pour élaborer le script personnalisé utilisé pour la séance de reconsolidation, on demande aux sujets de décrire des événements en relation et neutre par rapport à la consommation de cocaïne. Ce script ne dépassera pas 4 minutes.

La séance de reconsolidation se déroule une semaine après ce recueil, deux heures après avoir ingéré le propranolol (40 mg) ou le placebo. Elle consiste à suivre le script personnalisé, élaboré par l'équipe.

Deux séances de test ont lieu 1 et 5 semaines après la séance de réactivation. Durant ces séances, on recueille l'intensité du craving, la pression artérielle et le rythme cardiaque. Le suivi de la consommation de cocaïne se fait par questionnaire et analyse d'urine, deux fois par semaine. La séance consiste à écouter le script neutre puis, après une pause de 45 minutes, le script relatif à la consommation de cocaïne. Chaque écoute est précédée d'une série d'une dizaine d'images neutres ou en relation avec la consommation de cocaïne et des éléments à manipuler comme un briquet, une pipe à crack, etc.

Contrairement aux attentes de l'équipe, le groupe propranolol montre une réactivité vis-à-vis des indices de consommation de cocaïne plus élevée que le groupe placebo. L'équipe ne déduit pas de différence concernant la consommation de cocaïne après la séance de réactivation.

En comparant ces résultats à l'étude de l'équipe de Saladin (114), Preston *et al.* avancent l'hypothèse que le blocage des souvenirs de leurs sujets était plus difficile à obtenir, à l'instar de la difficulté du blocage de la reconsolidation, chez les rats qui ont bénéficié d'un renforcement plus fort, comme dans l'étude de l'équipe de Robinson (33), ou de l'exacerbation du souvenir, chez les rats qui continuaient à recevoir de la Morphine (121). Preston *et al.*, cependant, ne peuvent pas déterminer si ce mécanisme est spécifique aux opioïdes.

L'équipe avance une autre piste pour expliquer ce résultat par le dosage du propranolol, possiblement trop faible. Les rats sont traités par une dose de 10 mg/kg, en injection intrapéritonéale (122), tandis que chez l'homme, les doses administrées sont plutôt de 40 mg (67,114).

Un autre sujet de discussion qu'ils soulèvent est que lors de la séance de réactivation, les sujets n'avaient pas de raisons de penser que l'issue serait différente de leurs attentes. Or, il semblerait que le processus de reconsolidation soit mis en jeu, lorsque l'issue de la réactivation n'est pas prévisible. Dans cet essai, les sujets ne s'attendaient pas à recevoir de la cocaïne, à l'issue de la séance de réactivation. La mise à jour du souvenir indice de consommation = consommation, n'avait pas d'intérêt.

D. Discussion

La grande hétérogénéité des résultats chez l'être humain, montre que la stratégie thérapeutique du blocage de la reconsolidation par le propranolol en est encore à ses débuts. Les résultats chez l'animal sont encourageants et plus reproductibles. Le passage à l'être humain représente un défi qui nécessite des avancées sur la compréhension de la mémoire. Néanmoins, l'empirisme des protocoles commence à montrer des résultats prometteurs, sans pour autant avoir résolu le problème de la reproductibilité des résultats.

Dans l'idéal, dans une thérapie par blocage de la reconsolidation, il faudrait pouvoir visualiser la trace mnésique d'intérêt, visualiser l'activation de la trace mnésique en temps réel et pouvoir n'activer que la trace mnésique d'intérêt. Il faudrait également administrer l'agent amnésiant au bon moment, au bon endroit et finalement, pouvoir s'assurer de l'effacement de la trace mnésique, sans dommages collatéraux.

Cet idéal est techniquement impossible à atteindre, mais il doit guider les pistes de réflexion pour améliorer la mise en place de la technique.

Quelques pistes de réflexion semblent se dégager pour améliorer l'évaluation de cette thérapie. Ici, j'en listerai quelques-unes :

- 1) Tester si la session de réactivation induit un phénomène d'extinction (nouvel apprentissage) :
 - Combien de session de réactivation ? Trop de sessions risque d'enclencher un conditionnement. Un nombre insuffisant de sessions, risque de ne pas solliciter toutes les ramifications du souvenir ou de ne pas stimuler la réactivation d'un souvenir trop fort.
 - Quelle durée entre les sessions ? Une session trop longue peut enclencher un conditionnement, une session trop courte, peut être insuffisante.
 - Durée de l'effet ? Le phénomène d'extinction permet un retour du souvenir tandis que théoriquement, le blocage de sa reconsolidation ne le permet pas.
- 2) Quel type de session de réactivation ? Un souvenir peut se ramifier sur différents systèmes de mémoire (explicite ou implicite) et par différents sens (toucher, odorat, goût, audition et vue). L'enjeu est de cibler le souvenir de façon suffisamment large pour éviter une reviviscence spontanée, mais en préservant les souvenirs « sains ».

- Un script personnalisé
 - Déterminer l'implication émotionnelle du patient
 - Donner l'illusion d'une actualisation possible du script, pour engager le phénomène de reconsolidation
- 3) Quelles conditions de bras de contrôle ? Pour évaluer l'efficacité de la thérapie, il faut un contrôle sur la réactivation et sur l'agent amnésiant, soit 4 groupes dans l'essai (molécule + réactivation d'intérêt ; molécule + réactivation neutre ; placebo + réactivation d'intérêt ; placebo + réactivation neutre).
- 4) Evaluer si l'agent amnésiant déstabilise la réminiscence ou la reconsolidation. C'est-à-dire qu'il faut que la molécule soit active dans la région d'intérêt après la réminiscence, pour observer l'effet sur la reconsolidation seule.
- 5) Quel profil de patient ?
- Il est possible que certaines personnes soient plus sensibles à cette thérapeutique. Identifier les profils sensibles, s'ils existent, peut-être crucial pour mettre en évidence un effet.
 - La durée d'abstinence, avant le traitement, semble jouer un rôle important dans la réussite.
 - La consommation d'autres substances, pendant le traitement semble être une source de mauvais résultats.
- 6) Dosage du médicament ? Quelle dose est nécessaire, pour une activité sur le site d'action. La pharmacocinétique peut varier d'un individu à un autre, en particulier lorsque le site d'action n'est pas directement accessible et que le médicament est soumis au franchissement de barrières physiologique.

E. Conclusion

Le blocage de la reconsolidation de souvenirs, par le Propranolol, est une approche originale de la prise en charge de l'addiction. Elle cherche à diminuer l'impact des éléments extérieurs, qui, en ravivant le souvenir de la consommation, pousse à la rechute. En ciblant les causes de la rechute, elle est complémentaire, et non invasive, des autres approches, en addictologie.

La différence, dans le nombre et les résultats obtenues dans les études animales, montre que le protocole reste une marge de progression importante, pour prouver son efficacité, chez l'être humain, de manière plus robuste.

Parce que les animaux des études rencontrent le substrat de l'addiction, quotidiennement pendant des jours ; les sujets addicts des études l'ont rencontré pendant des décennies. L'environnement des animaux de laboratoire est moins susceptible de rendre l'engramme plus complexe, plus riche. Cette complexité, de l'engramme chez l'Homme en fait un facteur limitant de la réussite du traitement.

Sur le plan de la sécurité, le recul sur la tolérance du propranolol et les divers essais cliniques montrent des résultats satisfaisants et robustes. Sur le plan de l'efficacité, cette approche doit continuer à être explorée, tant sur les mécanismes d'action, fondateurs de la théorie, que sur les résultats cliniques pour pouvoir être plus largement validée.

F. Bibliographie

1. Michot I. Julien Morel d'Arleux Coordination : Julie-Emilie Adès Maquette : Frédérique Million Documentation : 2019;8.
2. « On ne veut pas de problèmes » : pourquoi des pharmaciens refusent-ils de délivrer leur traitement aux toxicomanes ? [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/societe/drogue/salles-de-shoot/on-ne-veut-pas-de-problemes-pourquoi-des-pharmaciens-refusent-ils-de-delivrer-leur-traitement-aux-toxicomanes_3024431.html
3. 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. *Journal of Psychiatric Research*. 1 mai 2008;42(6):503-6.
4. Thomas É, Saumier D, Pitman RK, Tremblay J, Brunet A. Consolidation and reconsolidation are impaired by oral propranolol administered before but not after memory (re)activation in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1 juill 2017;142:118-25.
5. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 11 - Approche pharmacologique de la récompense et de la dépendance. In: Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T, éditeurs. *Neuropsychopharmacologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 19 nov 2020]. p. 135-47. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752995000113>
6. APA - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 Fifth Edition [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.appi.org/Products/DSM-Library/Diagnostic-and-Statistical-Manual-of-Mental-Disord?sku=2554>
7. Karila L, Benyamina A. Addictions. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2019;36(2):233-40.
8. Addictions – Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1288548?sommaire=1288637&q=addictions>
9. Note ODJ (Observatoire des jeux) 2018 [Internet]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/odj/Note_ODJ_9.pdf
10. ROBINS LN, DAVIS DH, GOODWIN DW. DRUG USE BY U.S. ARMY ENLISTED MEN IN VIETNAM: A FOLLOW-UP ON THEIR RETURN HOM1. *American Journal of Epidemiology*. 1 avr 1974;99(4):235-49.
11. File:Mesocorticolimbic Circuit.png - Wikipedia [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mesocorticolimbic_Circuit.png

12. Prise en charge du sevrage tabagique [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sage-femme/exercice-liberal/prescription-prise-charge/regles-exercice-formalites/prise-en-charge-sevrage-tabagique>
13. Meddispar - 3400930186886 - BACLOCUR [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/BACLOCUR-30-B-30/\(type\)/name/\(value\)/baclocur/\(cip\)/3400930186886#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/BACLOCUR-30-B-30/(type)/name/(value)/baclocur/(cip)/3400930186886#nav-buttons)
14. Thériaque [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
15. Narbona J. Chapitre 2 - Les bases neurologiques de la mémoire. In: Soprano AM, Narbona J, éditeurs. La mémoire de l'enfant [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 6 juill 2021]. p. 39-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294705090500024>
16. Deschamps R, Moulignier A. La mémoire et ses troubles. EMC - Neurologie. 1 nov 2005;2(4):505-25.
17. Laurent B. Les mémoires oubliées : leurs caractéristiques et leurs atteintes spécifiques. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 févr 2021;205(2):132-8.
18. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems | PNAS [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/93/24/13515.short>
19. 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.
20. Nader K. Memory traces unbound. Trends in Neurosciences. 1 févr 2003;26(2):65-72.
21. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. Psychological Bulletin. 1979;86(5):1054-83.
22. Eichenbaum H. Memory: Old questions, new perspectives. Current Biology. 1 janv 1997;7(1):R53-5.
23. Jonides J, Lewis RL, Nee DE, Lustig CA, Berman MG, Moore KS. The Mind and Brain of Short-Term Memory. Annu Rev Psychol. 2008;59:193-224.
24. Pancrat. Français : Taxonomie des systèmes de mémoire à long terme, d'après Squire, Memory systems of the brain : a brief history and current perspective, Neur of Learn. & mem, 82, 2004 [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MEMOIRE_LTM.jpg?uselang=fr
25. McGaugh JL. Memory--a Century of Consolidation. Science. 14 janv 2000;287(5451):248-51.
26. Duncan CP. The effect of electroshock convulsions on the maze habit in the white rat. Journal of Experimental Psychology. 1945;35(4):267-78.

27. Flexner LB, Flexner JB, Stellar E. Memory and cerebral protein synthesis in mice as affected by graded amounts of puromycin. *Experimental Neurology*. 1 nov 1965;13(3):264-72.
28. Lopez J, Gamache K, Schneider R, Nader K. Memory Retrieval Requires Ongoing Protein Synthesis and NMDA Receptor Activity-Mediated AMPA Receptor Trafficking. *J Neurosci*. 11 févr 2015;35(6):2465-75.
29. Zerbes G, Kausche FM, Müller JC, Wiedemann K, Schwabe L. Stress-induced modulation of multiple memory systems during retrieval requires noradrenergic arousal. *Psychoneuroendocrinology*. 1 déc 2020;122:104867.
30. Besnard A, Caboche J, Laroche S. Reconsolidation of memory: A decade of debate. *Progress in Neurobiology*. 1 oct 2012;99(1):61-80.
31. Sara SJ. Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering. *Learn Mem*. 3 janv 2000;7(2):73-84.
32. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. août 2000;406(6797):722-6.
33. Robinson MJF, Franklin KBJ. Reconsolidation of a morphine place preference: Impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research*. 1 déc 2010;213(2):201-7.
34. Wang SH, de Oliveira Alvares L, Nader K. Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation. *Nat Neurosci*. juill 2009;12(7):905-12.
35. 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.
36. Diergaarde L, Schoffeleers ANM, De Vries TJ. β -adrenoceptor mediated inhibition of long-term reward-related memory reconsolidation. *Behavioural Brain Research*. 30 juin 2006;170(2):333-6.
37. Deębiec J, Doyère V, Nader K, LeDoux JE. Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala. *PNAS*. 28 févr 2006;103(9):3428-33.
38. Quirk GJ. Memory for Extinction of Conditioned Fear Is Long-lasting and Persists Following Spontaneous Recovery. *Learn Mem*. 11 janv 2002;9(6):402-7.
39. Poundja J. Le blocage de la reconsolidation des souvenirs, une avenue possible pour le traitement du trouble de stress post-traumatique? :306.
40. Debiec J, LeDoux JE, Nader K. Cellular and Systems Reconsolidation in the Hippocampus. *Neuron*. 24 oct 2002;36(3):527-38.

41. Pedreira ME, Maldonado H. Protein Synthesis Subserves Reconsolidation or Extinction Depending on Reminder Duration. *Neuron*. 19 juin 2003;38(6):863-9.
42. Les liens ténus et complexes entre mémoire et émotions. In *Analysis*. 1 févr 2017;1(1):32-8.
43. Lanciano T, Curci A, Semin GR. The emotional and reconstructive determinants of emotional memories: An experimental approach to flashback memory investigation. *Memory*. 1 juill 2010;18(5):473-85.
44. Diego69. Français : Localisation du Locus Coeruleus dans le système noradrénergique. [Internet]. 2010 [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Locus-coeruleus.gif?uselang=fr>
45. File:Constudoverbrain.png - Wikipedia [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Constudoverbrain.png>
46. LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*. 15 déc 1998;44(12):1229-38.
47. Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci*. mars 1999;2(3):289-93.
48. Conversi D, Cruciani F, Accoto A, Cabib S. Positive emotional arousal increases duration of memory traces: Different role of dopamine D1 receptor and β -adrenoceptor activation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 juill 2014;122:158-63.
49. Wichmann R, Fornari RV, Roozendaal B. Glucocorticoids interact with the noradrenergic arousal system in the nucleus accumbens shell to enhance memory consolidation of both appetitive and aversive taste learning. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1 sept 2012;98(2):197-205.
50. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijter JPA, et al. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *NeuroImage*. 1 févr 2005;24(3):898-909.
51. Cahill L, van Stegeren A. Sex-related impairment of memory for emotional events with β -adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1 janv 2003;79(1):81-8.
52. Segal SK, Cahill L. Endogenous noradrenergic activation and memory for emotional material in men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 1 oct 2009;34(9):1263-71.
53. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biological Psychiatry*. 1 nov 1999;46(9):1140-52.
54. Impaired Memory Consolidation in Rats Produced with β -Adrenergic Blockade - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.proxy.scd.univ-tours.fr/science/article/pii/S1074742799939503>

55. McIntyre CK, Hatfield T, McGaugh JL. Amygdala norepinephrine levels after training predict inhibitory avoidance retention performance in rats. *European Journal of Neuroscience*. 2002;16(7):1223-6.
56. Galvez R, Mesches MH, McGaugh JL. Norepinephrine Release in the Amygdala in Response to Footshock Stimulation. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1 nov 1996;66(3):253-7.
57. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.proxy.scd.univ-tours.fr/science/article/pii/S1074742702000369>
58. van Stegeren AH, Everaerd W, Cahill L, McGaugh JL, Gooren LJG. Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting β -blocking agents. *Psychopharmacology*. 1 juill 1998;138(3):305-10.
59. Lee JLC. Memory Reconsolidation Mediates the Updating of Hippocampal Memory Content. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2010 [cité 8 mars 2021];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2010.00168/full>
60. Yamada D, Zushida K, Wada K, Sekiguchi M. Pharmacological Discrimination of Extinction and Reconsolidation of Contextual Fear Memory by a Potentiator of AMPA Receptors. *Neuropsychopharmacology*. nov 2009;34(12):2574-84.
61. 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.
62. Rossato JI, Bevilaqua LR, Izquierdo I, Medina JH, Cammarota M. Retrieval induces reconsolidation of fear extinction memory. *PNAS*. 14 déc 2010;107(50):21801-5.
63. Tronel S, Milekic MH, Alberini CM. Linking New Information to a Reactivated Memory Requires Consolidation and Not Reconsolidation Mechanisms. *PLOS Biology*. 23 août 2005;3(9):e293.
64. Gordon WC. Susceptibility of a reactivated memory to the effects of strychnine: A time-dependent phenomenon. *Physiology & Behavior*. 1 janv 1977;18(1):95-9.
65. Anokhin KV, Tiunova AA, Rose SPR. Reminder effects – reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *European Journal of Neuroscience*. 2002;15(11):1759-65.
66. Riccio DC, Moody EW, Millin PM. Reconsolidation reconsidered. *Integrative Physiological & Behavioral Science*. 1 oct 2002;37(4):245-53.
67. 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.
68. Soeter M, Kindt M. Dissociating response systems: Erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1 juill 2010;94(1):30-41.

69. Sorg BA. Reconsolidation of drug memories. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 mai 2012;36(5):1400-17.
70. Przybylski J, Roullet P, Sara SJ. Attenuation of Emotional and Nonemotional Memories after their Reactivation: Role of β Adrenergic Receptors. *J Neurosci*. 1 août 1999;19(15):6623-8.
71. Lee JLC, Di Ciano P, Thomas KL, Everitt BJ. Disrupting Reconsolidation of Drug Memories Reduces Cocaine-Seeking Behavior. *Neuron*. 15 sept 2005;47(6):795-801.
72. Walker MP, Brakefield T, Allan Hobson J, Stickgold R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*. oct 2003;425(6958):616-20.
73. Forcato C, Burgos VL, Argibay PF, Molina VA, Pedreira ME, Maldonado H. Reconsolidation of declarative memory in humans. *Learn Mem*. 4 janv 2007;14(4):295-303.
74. Schwabe L, Wolf OT. New Episodic Learning Interferes with the Reconsolidation of Autobiographical Memories. *PLOS ONE*. 21 oct 2009;4(10):e7519.
75. Schwabe L, Nader K, Wolf OT, Beaudry T, Pruessner JC. Neural Signature of Reconsolidation Impairments by Propranolol in Humans. *Biological Psychiatry*. 15 févr 2012;71(4):380-6.
76. Haubrich J, Nader K. Memory Reconsolidation. *Behavioral Neuroscience of Learning and Memory*. 2016;151-76.
77. Taylor JR, Torregrossa MM. Pharmacological Disruption of Maladaptive Memory. In: Kantak KM, Wettstein JG, éditeurs. *Cognitive Enhancement [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 2 nov 2020]. p. 381-415. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_13
78. Forcato C, Argibay PF, Pedreira ME, Maldonado H. Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: The relevance of the reminder structure. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1 janv 2009;91(1):50-7.
79. Landry Y, Gies JP. *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique cours et exercices corrigés*. 2e éd. Paris: Dunod; 2009. 531 p. (Sciences sup).
80. Ramos BP, Arnsten AFT. Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 mars 2007;113(3):523-36.
81. Résumé des caractéristiques du produit - PROPRANOLOL ACCORD 40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65135519&typedoc=R#RcplIndicTherap>
82. Boyce TG, Ballone NT, Certa KM, Becker MA. The Use of β -Adrenergic Receptor Antagonists in Psychiatry: A Review. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. 1 juill 2021;62(4):404-12.

83. 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.* juill 2013;38(4):222-31.
84. Bolsoni LM, Zuardi AW. Pharmacological interventions during the process of reconsolidation of aversive memories: A systematic review. *Neurobiology of Stress.* 1 nov 2019;11:100194.
85. Fiche info - RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64597615#>
86. Surís A, Smith J, Powell C, North CS. Interfering with the reconsolidation of traumatic memory: Sirolimus as a novel agent for treating veterans with posttraumatic stress disorder. *Ann Clin Psychiatry.* févr 2013;25(1):33-40.
87. Résumé des caractéristiques du produit - MEMANTINE CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60288443&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie>
88. Das RK, Hindocha C, Freeman TP, Lazzarino AI, Curran HV, Kamboj SK. Assessing the translational feasibility of pharmacological drug memory reconsolidation blockade with memantine in quitting smokers. *Psychopharmacology.* 1 sept 2015;232(18):3363-74.
89. Das RK, Walsh K, Hannaford J, Lazzarino AI, Kamboj SK. Nitrous oxide may interfere with the reconsolidation of drinking memories in hazardous drinkers in a prediction-error-dependent manner. *European Neuropsychopharmacology.* 1 juill 2018;28(7):828-40.
90. Fiche info - LIDOCAÏNE ACCORD 10 mg/mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65471110>
91. Becker JE, Price JL, Leonard D, Suris A, Kandil E, Shaw M, et al. The Efficacy of Lidocaine in Disrupting Cocaine Cue-Induced Memory Reconsolidation. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 juill 2020;212:108062.
92. Fiche info - METOPIRONE 250 mg, capsule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65973020>
93. Marin MF, Hupbach A, Maheu FS, Nader K, Lupien SJ. Metyrapone Administration Reduces the Strength of an Emotional Memory Trace in a Long-Lasting Manner. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 août 2011;96(8):E1221-7.
94. Meir Drexler S, Merz CJ, Hamacher-Dang TC, Tegenthoff M, Wolf OT. Effects of Cortisol on Reconsolidation of Reactivated Fear Memories. *Neuropsychopharmacol.* déc 2015;40(13):3036-43.

95. Meir Drexler S, Merz CJ, Hamacher-Dang TC, Wolf OT. Cortisol effects on fear memory reconsolidation in women. *Psychopharmacology*. 1 juill 2016;233(14):2687-97.
96. Besnard A, Caboche J, Laroche S. Reconsolidation of memory: A decade of debate. *Progress in Neurobiology*. 1 oct 2012;99(1):61-80.
97. Gisquet-Verrier P, Tolédano D, Le Dorze C. Bases physiologiques communes pour les troubles de stress post-traumatique et la dépendance aux drogues d'abus : conséquences pour de nouvelles approches thérapeutiques. *Thérapies*. 1 juin 2017;72(3):357-66.
98. Emotional face processing in post-traumatic stress disorder after reconsolidation impairment using propranolol: A pilot fMRI study. *Journal of Anxiety Disorders*. 1 déc 2015;36:127-33.
99. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. :31.
100. McCleery JM, Harvey AG. Integration of psychological and biological approaches to trauma memory: Implications for pharmacological prevention of PTSD. *Journal of Traumatic Stress*. 2004;17(6):485-96.
101. 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. *Biological Psychiatry*. 15 janv 2002;51(2):189-92.
102. Wood NE, Rosasco ML, Suris AM, Spring JD, Marin MF, Lasko NB, et al. Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Research*. 30 janv 2015;225(1):31-9.
103. Zhao LY, Sun LL, Shi J, Li P, Zhang Y, Lu L. Effects of β -adrenergic receptor blockade on drug-related memory reconsolidation in abstinent heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 nov 2011;118(2):224-9.
104. Propranolol for Treatment of Cocaine Addiction - 2 - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00000197>
105. Medical University of South Carolina. Treatment Implications of Beta-blockade Effects on Memory for Cocaine Craving [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2012 oct [cité 25 avr 2022]. Report No.: study/NCT00830362. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00830362>
106. Medical University of South Carolina. Treatment Implications of Trauma Memory Modulation for PTSD & Alcohol Dependence [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 févr [cité 25 avr 2022]. Report No.: study/NCT01055171. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01055171>
107. Medical University of South Carolina. Enhancing Disrupted Reconsolidation: Impact on Cocaine Craving, Reactivity and Use [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 déc [cité 25 avr 2022].

- 2022]. Report No.: NCT01822587. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822587>
108. Ph.D AB. Memory Reconsolidation Blockade for Treating Drug Addiction: a Feasibility Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 mai [cité 7 oct 2020]. Report No.: NCT01634347. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01634347>
 109. Evins AE. Memory Reconsolidation Blockade as a Novel Intervention for Nicotine Dependence [Internet]. clinicaltrials.gov; 2014 sept [cité 25 avr 2022]. Report No.: study/NCT00916721. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00916721>
 110. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Effects of Propranolol on Responses to Drug-Related Imagery Scripts [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 déc [cité 25 avr 2022]. Report No.: NCT00688805. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688805>
 111. McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. Reconsolidation as a Treatment Target for Cocaine Addiction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2011 mai [cité 15 sept 2021]. Report No.: NCT01319214. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01319214>
 112. Malison R. Establishing and Eliminating Cue-drug Associations in Human Cocaine Addiction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 févr [cité 16 sept 2021]. Report No.: NCT01978457. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01978457>
 113. Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, Alterman AI, Cornish J, Gariti P, et al. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 juin 2001;63(1):69-78.
 114. Saladin ME, Gray KM, McRae-Clark AL, LaRowe SD, Yeatts SD, Baker NL, et al. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology*. 1 avr 2013;226(4):721-37.
 115. Saladin ME, Gray K, Abbott T, LaRowe S, McRae-Clark A, DeSantis S, et al. Post-retrieval propranolol may alter reconsolidation of trauma memory in individuals with PTSD and comorbid alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 juill 2014;140:e193.
 116. Medical University of South Carolina. Enhancing Disrupted Reconsolidation: Impact on Cocaine Craving, Reactivity and Use [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 déc [cité 16 sept 2021]. Report No.: results/NCT01822587. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01822587>
 117. Brunet A, Poundja J, Tremblay J, Bui É, Thomas É, Orr SP, et al. Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases Posttraumatic Stress Symptoms and Disorder: 3 Open-Label Trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. août 2011;31(4):547-50.

118. Lonergan M, Saumier D, Tremblay J, Kieffer B, Brown TG, Brunet A. Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 1 mars 2016;50:245-9.
119. Pachas GN, Gilman J, Orr SP, Hoepfner B, Carlini SV, Loebel T, et al. Single Dose Propranolol Does Not Affect Physiologic or Emotional Reactivity to Smoking Cues. *Psychopharmacology*. mai 2015;232(9):1619.
120. Jobes ML, Aharonovich E, Epstein DH, Phillips KA, Reamer D, Anderson M, et al. Effects of Prereactivation Propranolol on Cocaine Craving Elicited by Imagery Script/Cue Sets in Opioid-dependent Polydrug Users: A Randomized Study. *J Addict Med*. déc 2015;9(6):491-8.
121. Robinson MJF, Armson M, Franklin KBJ. The Effect of Propranolol and Midazolam on the Reconsolidation of a Morphine Place Preference in Chronically Treated Rats. *Front Behav Neurosci*. 28 juill 2011;5:42.
122. Bernardi RE, Lattal KM, Berger SP. Postretrieval propranolol disrupts a cocaine conditioned place preference. *Neuroreport*. 18 sept 2006;17(13):1443-7.

G. Diapositives de la soutenance



Utilisation possible du propranolol dans la prise en charge de l'addiction.

Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, présentée par **Rémi Claire** le 08/12/2022.

Directeur de thèse : **M. Bredeloux Pierre**, maître de conférences faculté de pharmacie, Tours, pharmacien

co-Directeur de thèse : **Mme Barrault Servane**, maître de conférences – HDR, faculté de psychologie, Tours

Plan

- 1. Les addictions**
 1. Définition et physiopathologie
- 2. Le phénomène de reconsolidation de la mémoire**
 1. Les opérations de la mémoire
 2. Le blocage de la reconsolidation de la mémoire
- 3. Champ d'application du blocage de la reconsolidation de la mémoire**
 1. Le trouble du stress post traumatique (TSPT)
 2. Lien entre TSPT et addiction
 3. Place du blocage de la reconsolidation de la mémoire, dans la prise en charge de l'addiction
- 4. Revue d'essais cliniques**
 1. Travaux de l'équipe de Kampman
 2. Travaux de l'équipe de Saladin
 3. Travaux de l'équipe de Brunet
 4. Travaux de l'équipe de Pachas
 5. Travaux de l'équipe de Preston
- 5. Discussion**

1/21

Les addictions

Définition :

- Goodman (1990) « processus par lequel un comportement, qui peut fonctionner à la fois pour **produire du plaisir** et pour **soulager un malaise** intérieur, est utilisé sous un mode caractérisé par :
 - 1) l'**échec** répété dans le **contrôle** de ce comportement
 - 2) la persistance de ce comportement en dépit de conséquences négatives significatives. »
- Chronicité et phénomène de rechute

Physiopathologie :

- **Renforcement positif** : apprentissage comportement -> libération de dopamine
- **Renforcement négatif** : état de dépendance, besoin de consommer pour rétablir l'homéostasie
- **Perte du contrôle conscient** : détournement du système de récompense

2/21

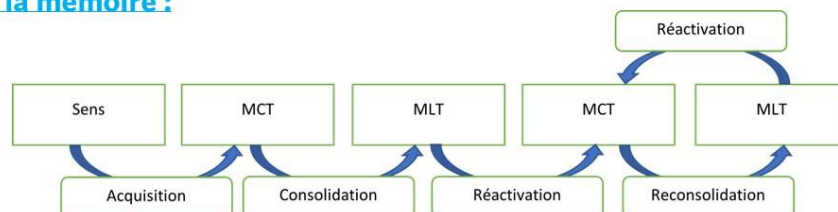
Le phénomène de reconsolidation de la mémoire

La mémoire :

- Enregistrement, conservation et restitution des **informations utiles** à la représentation cohérente de **soi** et son **environnement**.
- Mémoire de travail, ou mémoire de court terme (MCT)
- Mémoire de long terme (MLT)

Les opérations de la mémoire :

- Acquisition
- Consolidation
- Réactivation
- Reconsolidation
- Extinction
- Oubli



3/21

Le phénomène de reconsolidation de la mémoire

Le blocage de la reconsolidation :

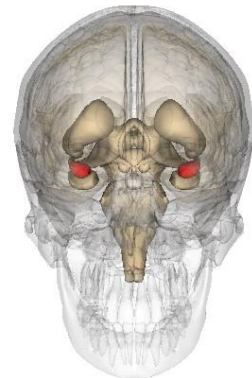
- Rôle des émotions, via la neuromédiation adrénergique dans l'amygdale :
 - Souvenir plus vif si la charge émotionnelle est élevée (positive et négative)
 - Souvenir plus vif avec injection, dans l'amygdale, d'agoniste adrénergique
 - Souvenir plus défaillant avec injection, dans l'amygdale, d'antagoniste adrénergique
- Le propranolol :
 - β -bloquant non cardio-sélectif et sans ASI
 - Liposoluble, le passage de la BHE permet le blocage de la consolidation de souvenirs émotionnellement chargés (vs nadolol)
 - $T_{max} = 1-2h$; $T_{1/2} = 3-6h$
 - Bien connu, bien toléré

4/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Le trouble du stress post traumatique (TSPT) :

- Suractivité de l'amygdale lors de l'évènement traumatique :
 - Un effet « flash-bulb », toutes les informations sont enregistrées
 - Une trace mnésique très facilement réactivable
- Une réponse conditionnée inadaptée à des indices de rappels
- Suractivité de l'amygdale lors de la réactivation



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amygdala.gif>

5/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Lien entre TSPT et addiction :

- Un souvenir central avec une composante émotionnelle intense lors de la consolidation
- Une hyper-réactivité face à des indices de rappel, sans rapport direct avec le souvenir central
- Similarité des structures cérébrales impliquées
- Caractère chronique et rechutes à distance d'un rétablissement clinique

6/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Place du blocage de la reconsolidation de la mémoire, dans la prise en charge de l'addiction :

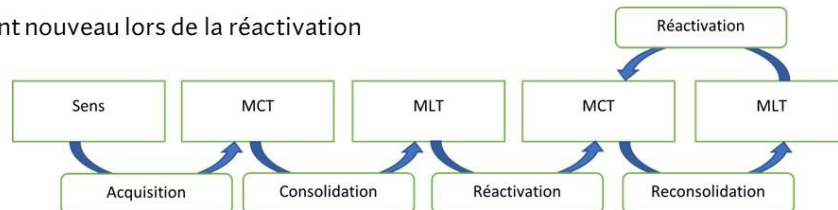
- Le trouble addictif est composé de conditionnement appétitif et aversif, avec une forte modulation par l'émotion
- Le blocage de la reconsolidation est efficace sur ces 2 types de conditionnements
- Des indices de rappel, quelque soit le substrat de l'addiction
- Thérapeutique peu invasive et peu onéreuse

7/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Imputabilité des résultats au blocage de la reconsolidation :

- En dehors de la fenêtre de consolidation
- Pas de déficit de la réactivation
- Le souvenir en MCT doit être intact
- Dans la fenêtre de reconsolidation
- Pas de phénomène d'extinction
- Apport d'un élément nouveau lors de la réactivation



8/21

Revue d'essais cliniques

Travaux de l'équipe de Kampman (2001) :

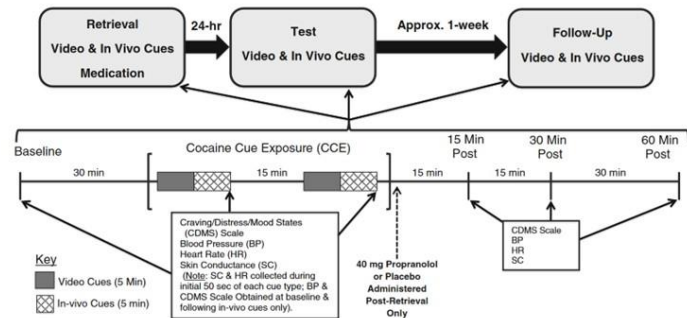
- Test du propranolol (jusqu'à 100mg/j) vs placebo (pas de blocage de reconsolidation)
- 108 participants récemment abstinent à la cocaïne
- Sur 8 semaines, l'équipe note une diminution des symptômes de sevrage, en particulier chez les gros consommateurs
- Pas d'effet sur la consommation de cocaïne, le craving ou l'anxiété
- Bonne tolérance

9/21

Revue d'essais cliniques

Travaux de l'équipe de Saladin :

- 2013 :
 - 50 participants addicts à la cocaïne, consommateurs > 1 mois
 - Propranolol (40 mg) vs placebo administré après la session de réactivation
 - L'équipe note une différence sur le craving et la réponse physiologique à J+1.
 - Pas de différence à 1 semaine

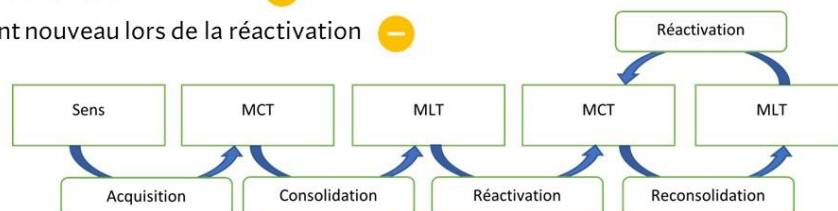


10/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Imputabilité des résultats au blocage de la reconsolidation :

- En dehors de la fenêtre de consolidation ✓
- Pas de déficit de la réactivation ✓
- Le souvenir en MCT doit être intact ✓
- Dans la fenêtre de reconsolidation ✗
- Pas de phénomène d'extinction -
- Apport d'un élément nouveau lors de la réactivation -



11/21

Travaux de l'équipe de Saladin :

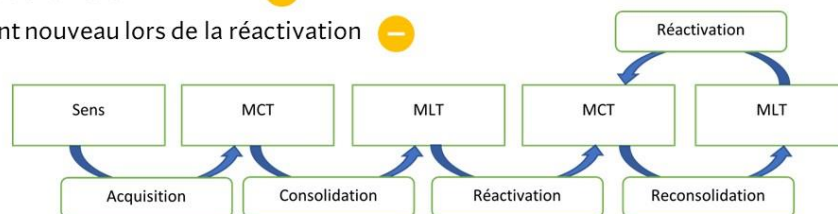
- 2014 :
 - 44 patients TSPT avec alcoolo-dépendance
 - Protocole identique, la réactivation porte sur le souvenir traumatique
 - L'équipe note une amélioration du TSPT, sans impact sur le craving.

12/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Imputabilité des résultats au blocage de la reconsolidation :

- En dehors de la fenêtre de consolidation ✓
- Pas de déficit de la réactivation ✓
- Le souvenir en MCT doit être intact ✓
- Dans la fenêtre de reconsolidation ✗
- Pas de phénomène d'extinction —
- Apport d'un élément nouveau lors de la réactivation —



13/21

Travaux de l'équipe de Brunet (2016) :

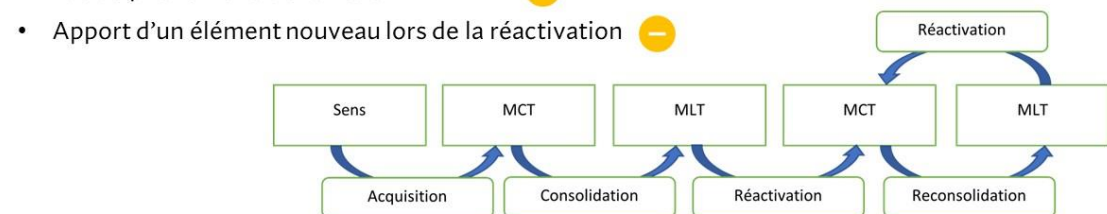
- 17 patients addicts, tous substrats confondus
- Propranolol (1mg/kg) vs placebo, 1 heure avant la session de réactivation
- 3 semaines de 2 sessions de réactivation, espacées d'au moins 48h
- L'équipe note une diminution du craving entre la 2^{ème} et 6^{ème} session

14/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Imputabilité des résultats au blocage de la reconsolidation :

- En dehors de la fenêtre de consolidation 
 - Pas de déficit de la réactivation 
 - Le souvenir en MCT doit être intact 
 - Dans la fenêtre de reconsolidation 
 - Pas de phénomène d'extinction 
 - Apport d'un élément nouveau lors de la réactivation 
- Réactivation



15/21

Travaux de l'équipe de Pachas (2015) :

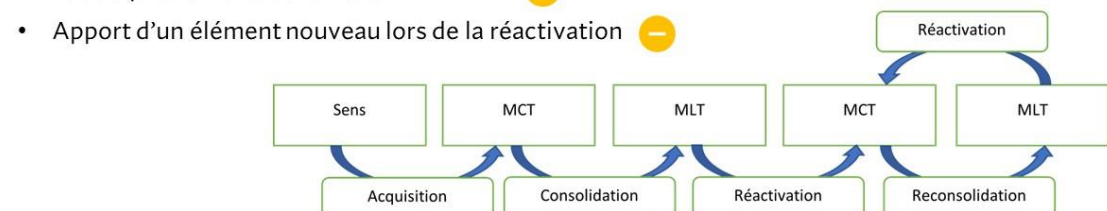
- 54 fumeurs (>3 mois)
- Propranolol vs placebo, donné juste après la session de réactivation
- 1 session de réactivation, 1 test à J+7
- L'équipe ne relève pas de différence entre les groupes

16/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Imputabilité des résultats au blocage de la reconsolidation :

- En dehors de la fenêtre de consolidation 
 - Pas de déficit de la réactivation 
 - Le souvenir en MCT doit être intact 
 - Dans la fenêtre de reconsolidation 
 - Pas de phénomène d'extinction 
 - Apport d'un élément nouveau lors de la réactivation 
- Réactivation



17/21

Revue d'essais cliniques

Travaux de l'équipe de Preston (2015) :

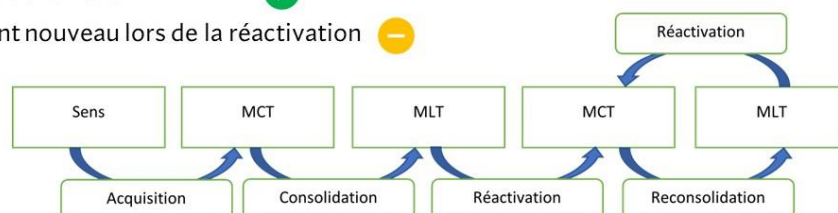
- 33 patients addicts à la cocaïne (>1 an)
- Propranolol (40mg) vs placebo, 2h avant la session de reconsolidation
- Script <4 minutes
- L'équipe ne note pas de différence sur la consommation de cocaïne, et que le groupe propranolol montre une réactivité plus forte aux indices de rappel, lors de la session test

18/21

Champ d'application du blocage de la reconsolidation

Imputabilité des résultats au blocage de la reconsolidation :

- En dehors de la fenêtre de consolidation ✓
- Pas de déficit de la réactivation ✓
- Le souvenir en MCT doit être intact ✓
- Dans la fenêtre de reconsolidation ✓
- Pas de phénomène d'extinction ✓
- Apport d'un élément nouveau lors de la réactivation —



19/21

Discussion

Critiques de la théorie de la reconsolidation :

- Des mécanismes cellulaire, génétique et moléculaire différents de la consolidation, bien que la base théorique soit une extension de la théorie de la consolidation
- Une consolidation « à retardement »
- Un défaut de restitution

Reproductibilité des essais :

- Homogénéité des résultats chez l'animal, pas chez l'être humain
- Standardisation du protocole de soin
- Effectif plus large
- Attribution des effets au blocage de la reconsolidation

20/21

Discussion

Des pistes de réflexion :

- Tester si la session de réactivation induit un phénomène d'extinction
- Tester si la session de réactivation induit un déficit de restitution
- Cibler les ramifications de la trace mnésique
- Définir un profil de patient
- Définir les conditions de contrôle
- Définir le dosage et le délai entre l'administration et la session
- La réactivation doit être accompagnée d'un comportement nouveau, pour mettre le souvenir à jour. Un élément chargé émotionnellement aurait plus d'impact.

21/21

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...*Rami Claire*.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 20600442

N° Thèse : 93

Nom et Prénom : Clara Rami

Sujet : Utilisation possible du propranolol dans la prise en charge de l'addiction.

Tours, le : 08/12/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : CLAUDE, REMI	N°93
TITRE DE LA THÈSE	
Utilisation possible du propranolol dans la prise en charge de l'addiction.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	
<p>Introduction : Le phénomène de rechute est une difficulté majeure de la prise en charge, à long terme du trouble addictif, quel que soit le substrat. Lors de la consommation des souvenirs se créent en associant certains éléments, comme des objets, des lieux, des ambiances, avec la pratique addictive. Certains épisodes de rechute sont liés à l'exposition de ces éléments qui, en agissant comme indices de rappel, induisent un craving. En agissant sur le lien entre ces éléments et la pratique addictive, la sensibilité des patients aux phénomènes de rechute pourrait être diminué. Pour parvenir à cela, le blocage de la reconsolidation de ces souvenirs par le propranolol pourrait être envisagé.</p> <p>Méthode : Au cours de cette thèse, nous avons réalisé une synthèse des données de la littérature concernant le blocage de la reconsolidation par le propranolol, à partir d'une revue des essais cliniques disponibles.</p> <p>Résultat/ Discussion : Sur le plan théorique, cette stratégie est intéressante par son spectre large, sa mise en œuvre peu contraignante, courte et compatible avec les thérapeutiques existantes. Dans la pratique, les résultats des études, bien qu'encourageants, sont peu nombreux et demandent à être consolidés. Un protocole standard doit encore être défini. Les connaissances sur le processus de reconsolidation, et plus largement sur la mémoire, doivent être approfondies pour une meilleure maîtrise des conditions d'application de ce protocole.</p>	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
Addictologie, reconsolidation, propranolol	
JURY	
Président : Mme Maupoil-David Véronique, professeur d'université – HDR, pharmacien Membres : Directeur de thèse : M. Bredeloux Pierre, maître de conférences faculté de pharmacie, Tours, pharmacien co-Directeur de thèse : Mme Barrault Servane, maître de conférences – HDR, faculté de psychologie, Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 08/12/2022 à Tours (37)	