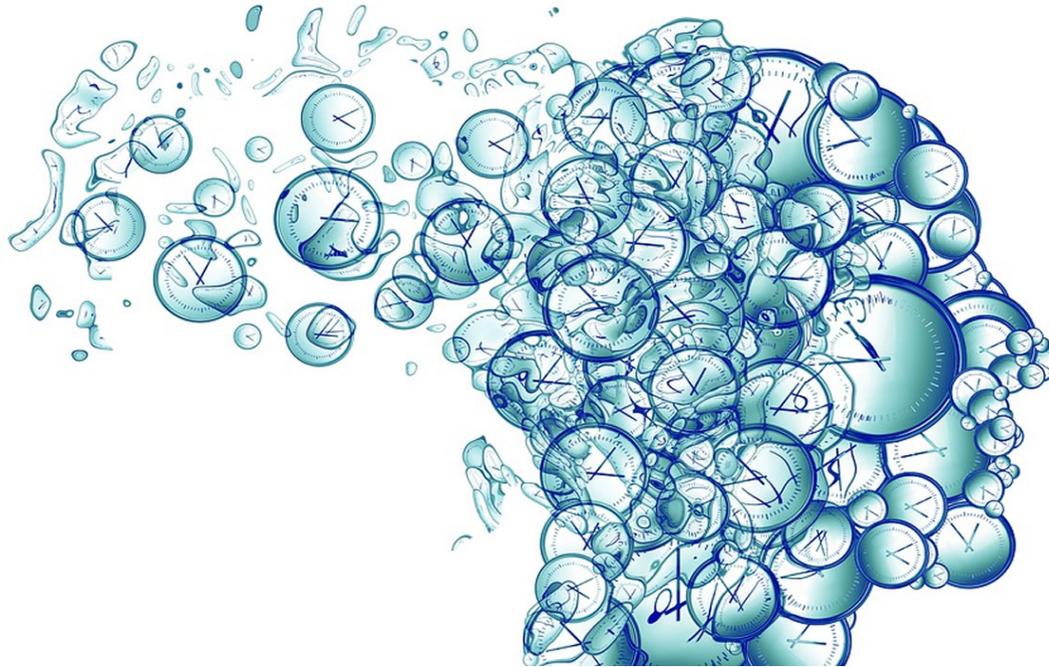


# La Thérapie de la Reconsolidation: une nouvelle approche dans le traitement de l'état de stress post-traumatique



Les lundis de la psychiatrie – 19 avril 2021  
Christophe Brasseur – Psychologue  
Centre hospitalier « Le Domaine » - ULB

# Préambule

- Unité PSS du centre hospitalier « Le Domaine » => prise en charge des PTSD => sévères voire complexes
- Guidelines (APA, 2017; NICE, 2018) => TCC - thérapie d'exposition prolongée

# Préambule

- Unité PSS du centre hospitalier « Le Domaine » => prise en charge des PTSD => sévères voire complexes
  - Guidelines (APA, 2017; NICE, 2018) => TCC - thérapie d'exposition prolongée
- => Nécessite chez le patient une motivation intrinsèque et une excellente compréhension de la thérapie.

# Préambule

Peut-on améliorer la prise en charge?

# Préambule

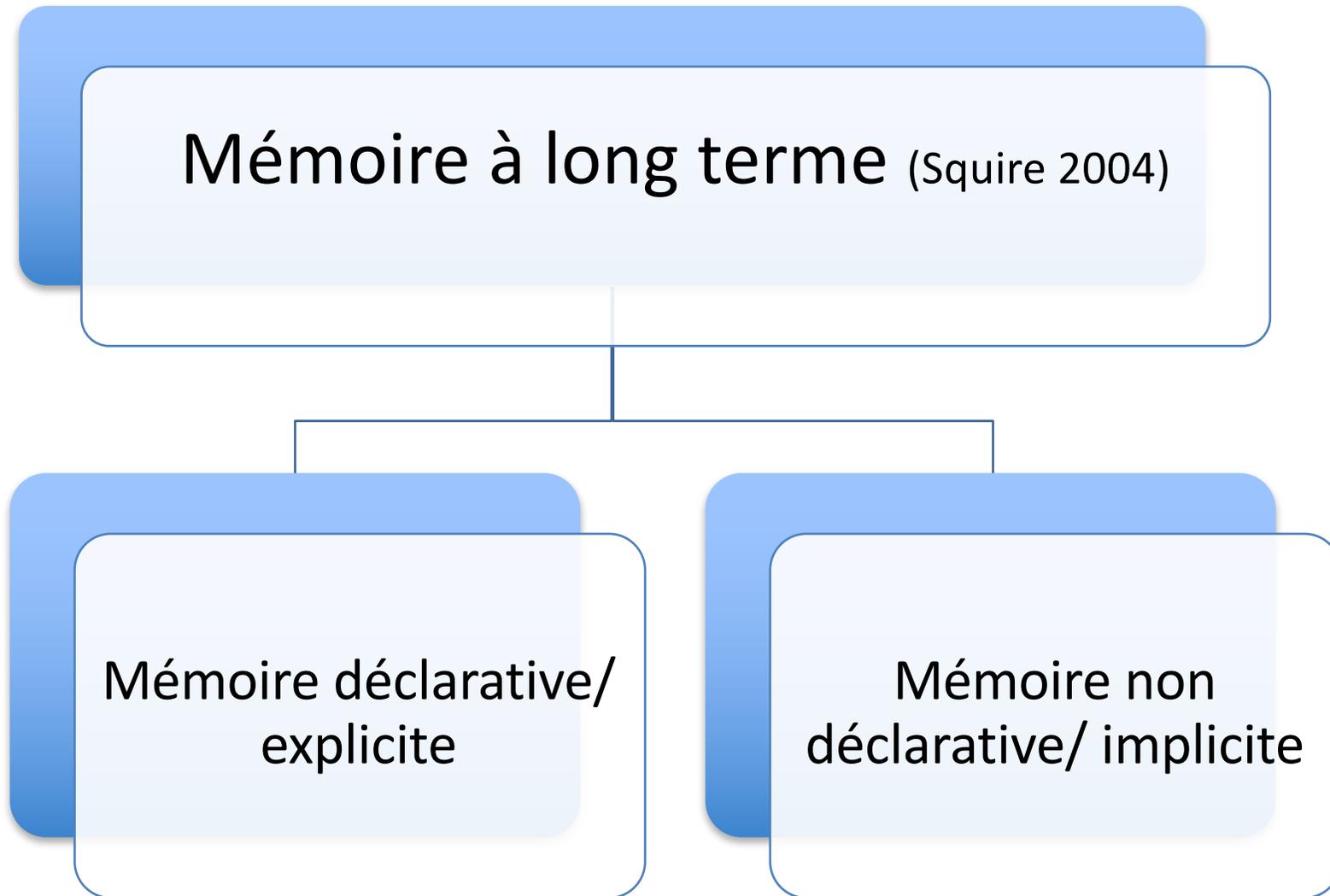
Peut-on améliorer la prise en charge?

La thérapie de la Reconsolidation

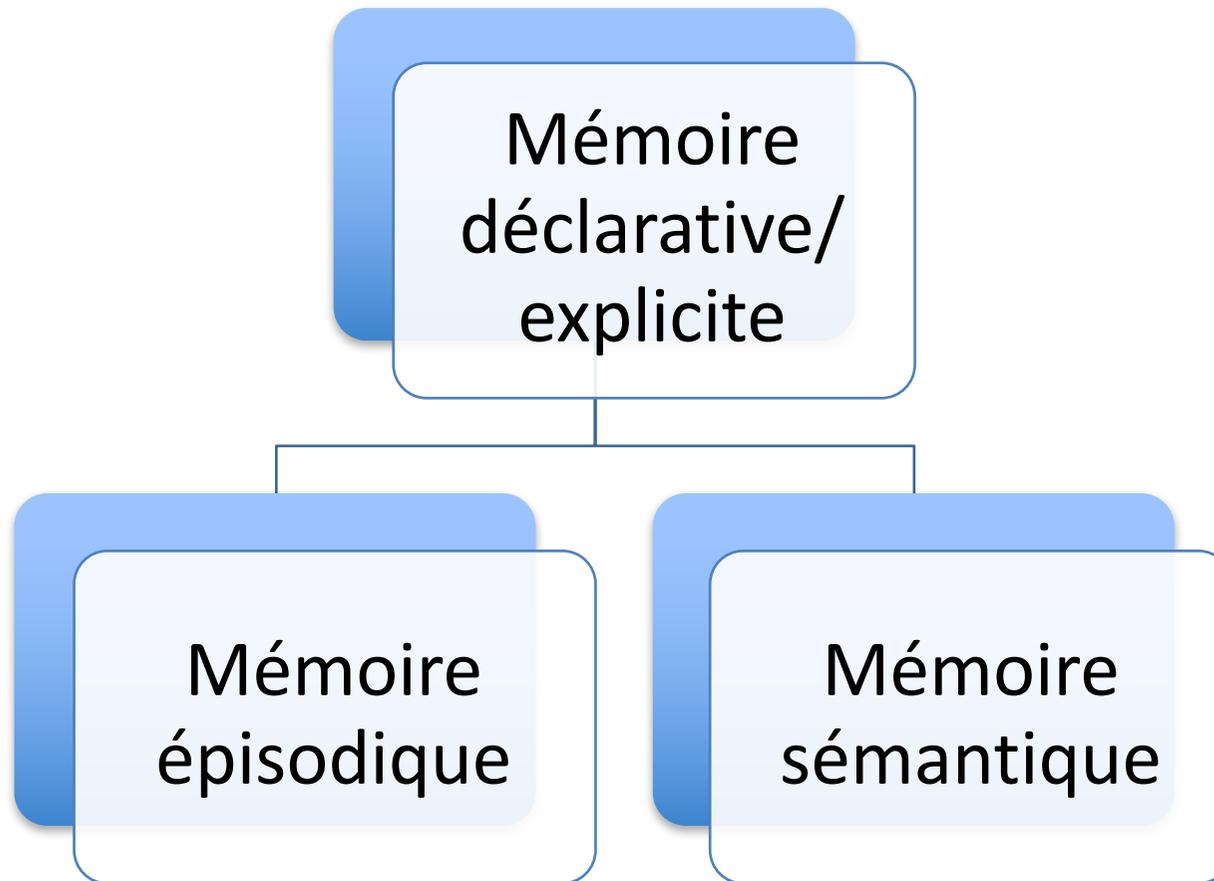
# Plan

- 1. Systèmes mnésiques à long terme et PTSD
- 2. Théorie de la consolidation
- 3. Théorie de la reconsolidation
- 4. Application à la prise en charge du PTSD

# 1. Systèmes mnésiques à long terme et PTSD

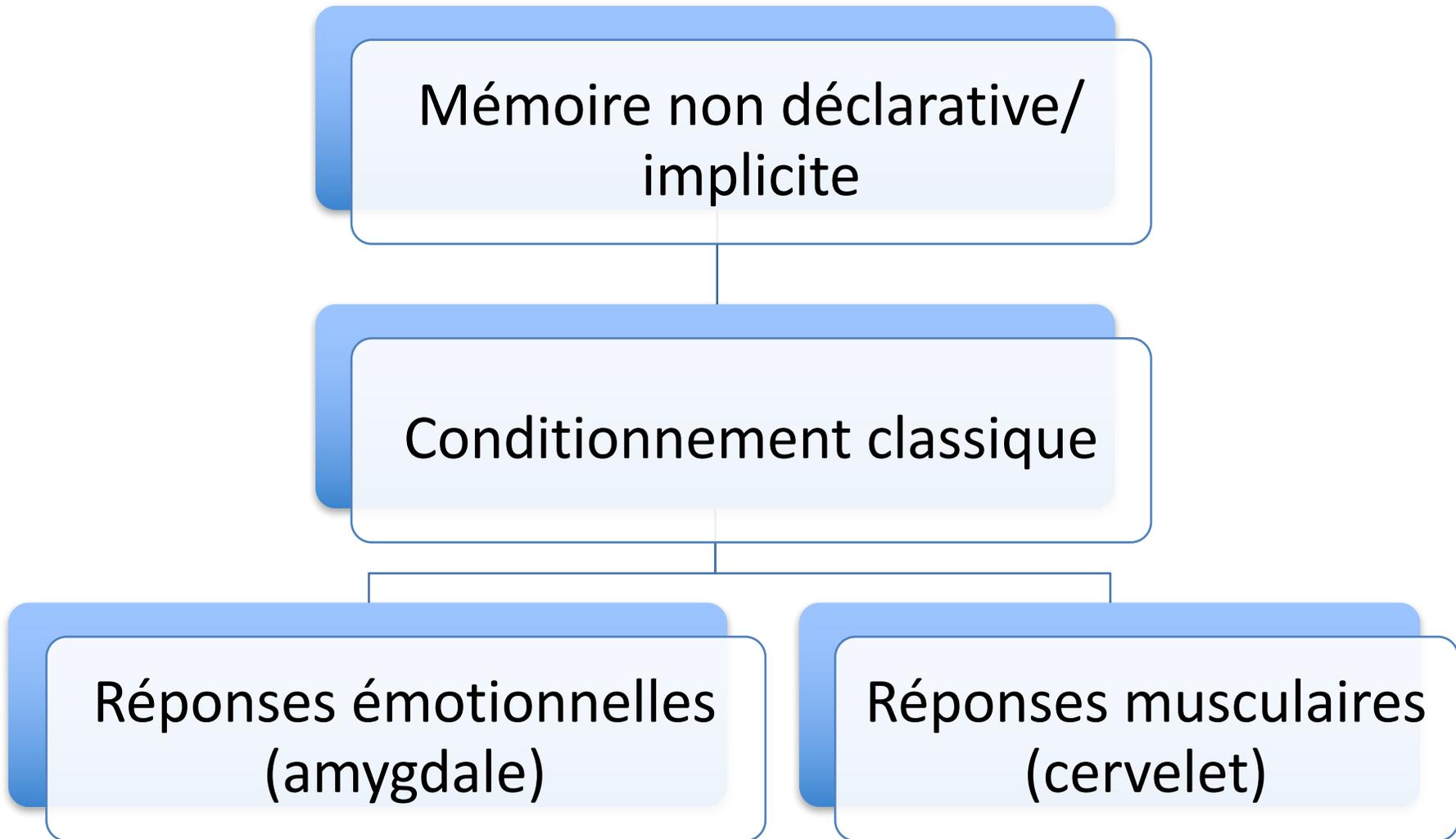


# 1. Systèmes mnésiques à long terme et PTSD



Lobe temporal médian et diencephale

# 1. Systèmes mnésiques à long terme et PTSD



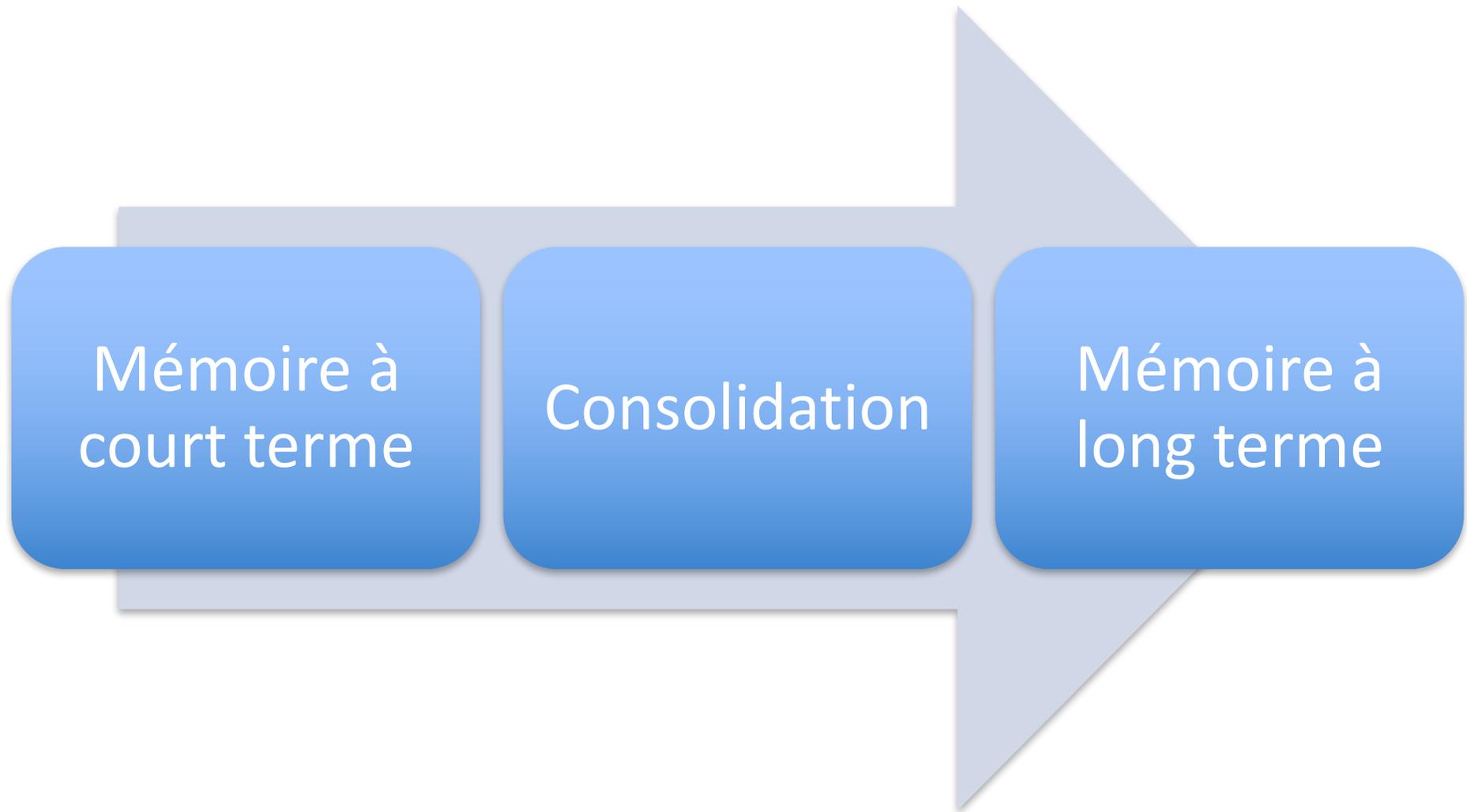
## 2. Théorie de la consolidation

- Trace mnésique nouvelle est fragile et labile -> au cours du temps, elle s'ancrer de manière stable.

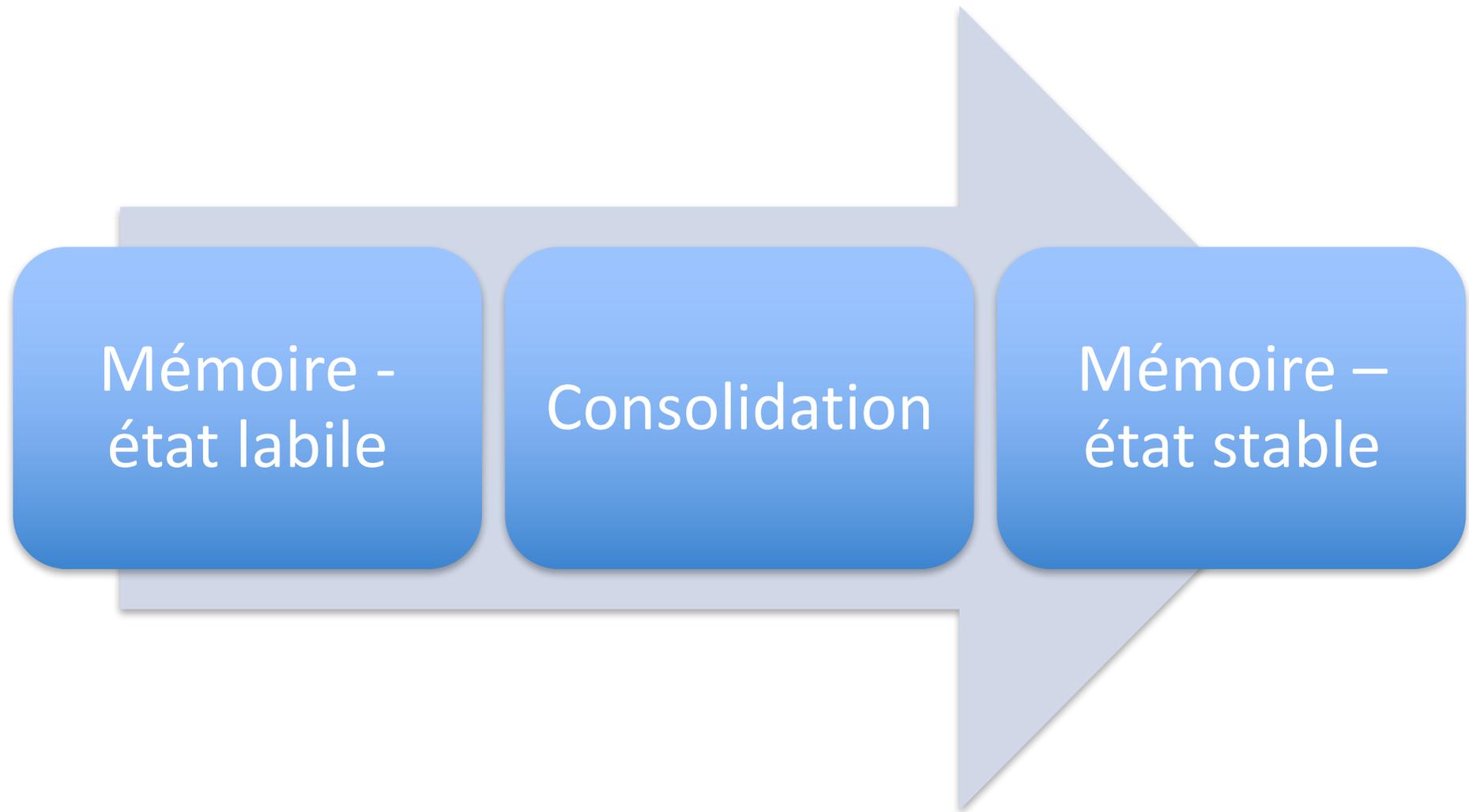
## 2. Théorie de la consolidation

- Trace mnésique nouvelle est fragile et labile -> au cours du temps, elle s'ancrer de manière stable.
- La consolidation est un processus de stabilisation menant éventuellement au stockage permanent d'une nouvelle information apprise.

## 2. Théorie de la consolidation



## 2. Théorie de la consolidation



## 2. Théorie de la consolidation

- **Consolidation systémique:** transfert au cours du temps de la représentation mnésique d'un souvenir d'une aire du cerveau à une autre.
  - **Modèle des traces multiples de Moscovitch & Nadel (1997; 1998):** rôle important du lobe temporal médian, de l'hippocampe et néocortex– les réactivations amènent la création de nouvelles traces

## 2. Théorie de la consolidation

- **Consolidation systémique:** transfert au cours du temps de la représentation mnésique d'un souvenir d'une aire du cerveau à une autre.
  - **Modèle des traces multiples de Moscovitch & Nadel (1997; 1998):** rôle important du lobe temporal médian, de l'hippocampe et néocortex– les réactivations amènent la création de nouvelles traces
- **Consolidation cellulaire** (McGaugh, 2000) : la consolidation est un jeu de cascade moléculaire de synthèse de protéines

## 2. Théorie de la consolidation

- **Amélioration de la mémoire déclarative par les émotions.** Rôle de l'amygdale sur le système mnésique du lobe temporal médian + rôle modulateur sur l'activité de l'hippocampe.
- **Noradrénaline** => effet facilitateur sur la mémoire via activation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques du noyau basolatéral de l'amygdale (McGaugh, 2004)
- Amygdale = lieu de stockage des informations mnésiques en lien avec le conditionnement de la peur (Squire, 2004).

## 2. Théorie de la consolidation

- Altération de la consolidation mnésique avec le **propranolol** (McGaugh, 2004).
- Expérience de Cahill, Prins, Weber & McGaugh (1994)

# Expérience de Cahill & al (1994)

1. Groupe propranolol vs groupe contrôle – placebo

2. Histoire – Diaporama:

Phase 1: Histoire neutre

Phase 2: Histoire émotionnelle

Phase 3: Histoire neutre

3. 1 semaine plus tard => test de mémoire (surprise)

## 2. Théorie de la consolidation

### 4. Résultats:

Placebo E° > Placebo N

Propra E° = Propra N

Placebo E° > Propra E°

- Réplifications de Cahill => fenêtre temporelle 60 à 90 minutes avant présentation des stimuli

# 3. Théorie de la reconsolidation

- Dans la théorie de la consolidation, quand le processus de consolidation est terminé, les interconnexions qui représentent le souvenir sont considérées comme permanentes.

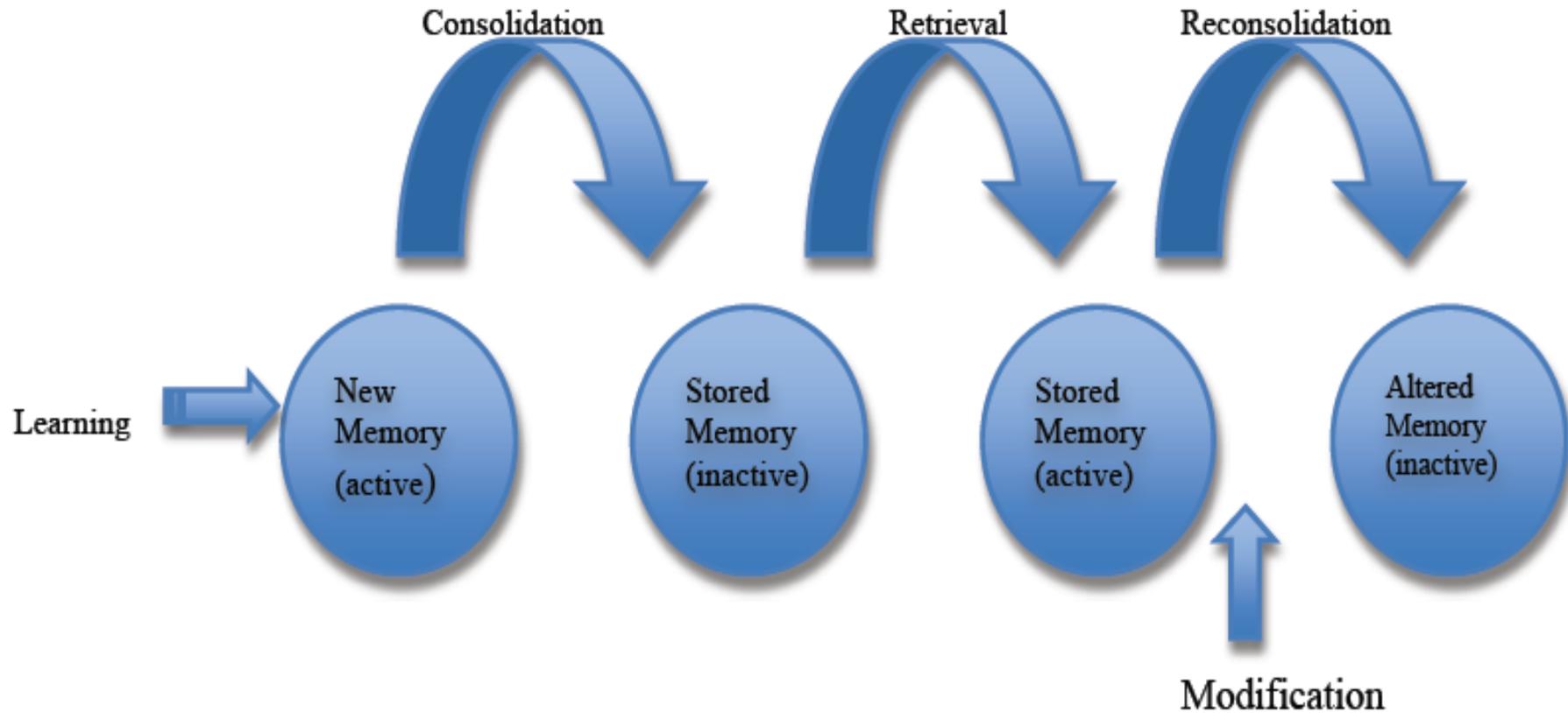
# 3. Théorie de la reconsolidation

- Dans la théorie de la consolidation, quand le processus de consolidation est terminé, les interconnexions qui représentent le souvenir sont considérées comme permanentes
- Or, différentes expériences sur animaux montrent qu'après la consolidation, les souvenirs sont malléables après leur **réactivation** (Nader, Schafe, & LeDoux, 2000a, 2000b; Przybylski et al., 1999).

# 3. Théorie de la reconsolidation

- ⇒ Chaque fois qu'un souvenir est réactivé, celui-ci est à nouveau dans un état labile qui requiert de nouveaux événements moléculaires pour être réstabilisé en mémoire à long terme (Debiec & LeDoux, 2006; Nader et al., 2000a).
- ⇒ La reconsolidation possible que quand souvenir est directement réactivé. « Fenêtre d'opportunité temporelle spécifique » (Nader et al., 2000a ; Przybylski et al., 1999).

# 3. Théorie de la reconsolidation



Schwabe & al (2014)

# 3. Théorie de la reconsolidation

## Reconsolidation chez l'humain

- Expérience de Walker et al (2003):

J1 - Apprentissage d'une séquence motrice (taper avec leurs doigts)

J2 - Groupe A: rappel séquence 1 et apprentissage d'une séquence 2. - Groupe B: apprentissage séquence 2.

J3 – Rappel séquence 1: groupe B >groupe A

# 3. Théorie de la reconsolidation

## Propranolol et reconsolidation

- Propranolol altère à la reconsolidation de souvenirs déclaratifs émotionnels
  - Kroes et al (2012) -> mots émotionnels et neutres – propranolol 90' vs placebo avant réactivation – Rappel
  - Schwabe et al (2012) -> images émotionnelles et neutre.
- Propranolol altère à la reconsolidation de souvenirs émotionnels implicites
  - Kindt et al (2009) -> image araignée + choc électrique
  - Placebo; propra/réactivation; propra/sans réactivation. =>élimination réflexe de sursaut groupe propra/réactivation

# 4. Application à la prise en charge du PTSD

## **Brunet (2008)**

- Groupe PTSD propranolol (9) vs groupe PTSD placebo (10)
- Rédaction de 2 trauma puis enregistrement audio + ligne de base/ mesures de la réactivité psychophysiological (rythme cardiaque, réponse galvanique, électromyogramme facial)
- Ensuite, administration de 40mg short-acting propranolol et 2h +tard 60mg long-acting propranolol.
- 1 sem + tard, réactivation du trauma via écoute de l'enregistrement + mesures de la réactivité psychophysiological.

## Résultats:

- Groupe PTSD Placebo => réponses physio = à des personnes PTSD
- Groupe PTSD propranolol =>réponses correspondant à des victimes de trauma sans PTSD.  
=> Blocage de la reconsolidation de la mémoire implicite.

## 4. Application à la prise en charge du PTSD

- **Brunet (2011):**
  - Protocol de 6 sessions 1x/sem avec propranolol 60 minutes avant la réactivation.
  - Expérience double aveugle: gr propranolol vs gr placebo
  - Résultats: Diminution significative des symptômes PTSD pour le groupe propranolol avec maintien sur un follow up de 4 mois.

# 4. Application à la prise en charge du PTSD

**Poundja et al (2012):** 33 patients =>protocole 6 sessions  
1x/sem, il met en évidence:

1. Amélioration de la qualité de vie.
2. Amélioration des symptômes dépressifs
3. Diminution des émotions négatives de la vie quotidienne
4. Diminution des émotions négatives lors des rappels des événements traumatiques.

⇒ Contrairement à la littérature scientifique, pas d'impact de l'ancienneté du trauma (enfance vs âge adulte) même lorsqu'il s'agit d'abus dans l'enfance.

⇒ Contrairement à la littérature scientifique, pas d'impact négatif du trouble personnalité borderline sur le résultat de la thérapie.

## 4. Application à la prise en charge du PTSD

**Brunet (2018):** 60 sujets – double aveugle – PTSD/propranolol vs PTSD/placebo – 90' avt réactivation – 1x/sem pendant 6 semaines.

Résultats: diminution significative des symptômes ptsd évaluées par les patients et les cliniciens. Nécessité des 5 sessions en plus.

**Brunet (2019): « Paris mémoire vive » (en cours)**

- Protocol non aléatoire, comparaison entre RT et TAU auprès de 400 personnes: 300 RT et 100 TAU.
- RT= 6 sessions Propranolol - 90' avt réactivation de 10 à 25'.
- Objectif: démontrer efficacité de RT par facilité de la méthode et réduction temps de thérapie

## 4. Application à la prise en charge du PTSD

**Thierrée et al (2020):** 117 enfants syriens souffrant de PTSD vivant dans un camp de réfugié en Syrie. 90' avt réactivation, il reçoivent 1mg/kg de propranolol. 1 session/jour durant 5 jours consécutifs.

Résultats:

1. Amélioration significative de la symptomatologie PTSD
  2. Après 13 semaines de follow up, réduction de 64% des symptômes PTSD
  3. Réduction de 39% de la symptomatologie dépressive
- ⇒ Potentiellement efficace pour les enfants
- ⇒ Implantation assez facile

# Projet de recherche

## **1. Répliquer les résultats**

- Est-ce que ça fonctionne pour traumatismes complexes?
- Amélioration de la vulnérabilité des émotions?
- Amélioration de l'humeur?
- Amélioration de l'impulsivité?
- Amélioration des symptômes dissociatifs?

# Projet de recherche

## **2. Propranolol altère la reconsolidation ou améliore la thérapie par exposition?** (Giustino, Fitzgerald & Maren, 2016)

- Littérature de plus en plus importante sur le rôle de certaines molécules comme facilitateur d'extinction de la peur => D-cyclosérine.
- Comparaison entre Groupe RT vs Groupe PE vs Groupe PE/Propranolol

Merci pour votre attention

# Bibliographie

- American Psychological Association. (2017). *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults*. Washington, DC : Author.
- Brunet, A., Ayrolles, A., Gambotti, L., Maatoug, R., & al. (2019). Paris MEM : a study protocol for an effectiveness and efficiency trial on the treatment of traumatic stress in France after the 2015– 2016 terrorist attacks. *BMC Psychiatry* 19(351), 1-9.
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503-506.
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., & al. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: three open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 547-550.

# Bibliographie

- Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: A Randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175 (5), 427–433.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and Memory for emotional évents. *Nature*, 371(6499), 702–704.
- Debiec, J., & LeDoux, J.E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129, 267-272.
- Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2006). Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 521-524.
- Giustino, T. F., Fitzgerald, P. J., Maren, S. (2016). Revisiting propranolol and PTSD: Memory erasure or extinction enhancement?. *Neurobiology of Learning and Memory*, 130, 26-33.

# Bibliographie

- Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, 12(3), 256-258.
- Kroes, M. C., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2010). Beta-adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement. *The Journal of Neuroscience*, 30(11), 3959-3963.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory: a century of consolidation. *Science*, 287, 248–51.
- McGaugh, J. L. (2004). The Amygdala Modulates the Consolidation of Memories of Emotionally Arousing Experiences. *The Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28.

# Bibliographie

- Moscovitch, M., & Nadel, L. (1998). Consolidation and the hippocampal complex revisited: in defense of the multiple-trace model. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(2), 297-300.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000a). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000b). The labile nature of consolidation theory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 216-219.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217-227.

# Bibliographie

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2018). *Guideline for post-traumatic stress disorder*. London, United Kingdom : National Institute for Health and Clinical Practice.
- Poundja, J., Sanche, S., Trelblay, J., Brunet, A. (2012). Trauma réactivation uthe influence of propranolol : an examination of clinical predictor. *European journal of psychotraumatology*, 3 :1, 15470.
- Przybylski, J., Rouillet, P., & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *The Journal of Neuroscience*, 19(15), 6623-6628.
- Schwabe, L., Nader, K., Pruessner, J.C. (2014). Reconsolidation of human memory: Brain mechanisms and clinical Relevance. *Biological Psychiatry*, 76, 274-280.

# Bibliographie

- Schwabe, L., Nader, K., Wolf, O. T., Beaudry, T., & Pruessner, J. C. (2012). Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biological Psychiatry*, 71(4), 380-386.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain : A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171–177.
- Thierrée, S., Richa, S., Brunet, A., Egreteau, L., & al. (2020). Trauma reactivation under propranolol among traumatized Syrian refugee children: preliminary evidence regarding efficacy. *European journal of psychotraumatology*, 11 :1, 1733248.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620.