

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1651

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Louis RICHAUD**

Le 21 octobre 2020

**REACTIVATION DU SOUVENIR TRAUMATIQUE SOUS**  
**PROPRANOLOL : ETUDE LONGITUDINALE EN RS-IRMf DANS LE**  
**TROUBLE STRESS POST-TRAUMATIQUE**

Directeur de thèse : Dr Etienne VERY

**JURY**

Monsieur le Professeur Philippe BIRMES	Président
Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Assesseur
Monsieur le Docteur Antoine YRONDI	Assesseur
Monsieur le Docteur Etienne VERY	Assesseur
Madame le Docteur Laëtitia DUPUCH	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

**Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

**2<sup>ème</sup> classe**

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.	P.U. Médecine générale	
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	M. BOYER Pierre	
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie	M. STILLMUNKES André	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biochimie
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila  
Dr. BOUSSIER Nathalie

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de l'honneur et de la probité.  
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.*

# **REMERCIEMENTS**

## **Au Professeur Philippe BIRMES,**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Nous vous remercions de votre confiance et votre soutien au cours de notre internat, et nous espérons pouvoir continuer à travailler avec vous.

## **Au Professeur Christophe ARBUS,**

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury. Nous vous sommes particulièrement reconnaissants de votre implication dans la formation des internes, et sommes heureux d'avoir pu travailler avec vous en ce sens.

## **Au Docteur Antoine YRONDI,**

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury, et nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Nous espérons qu'il vous donnera satisfaction.

## **Au Docteur Etienne VERY,**

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail de thèse. Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement tant universitaire que clinique, et resterons admiratif de votre professionnalisme.

## **Au Docteur Laëtitia DUPUCH,**

C'est un honneur de vous voir présente à ce jury. Nous retenons votre humanité et votre justesse clinique. Votre engagement auprès des patients nous a inspiré.

## **A nos maîtres de stage,**

### **Au Dr LETAMENDIA, Au Dr CHARRAS,**

Clara, j'ai eu la chance de débiter mon internat à tes côtés. Ta rigueur et ton expertise clinique m'ont été salvateurs durant mes premiers pas d'interne.

Marie, tu as également accompagné mes débuts comme « poulain » avec la bienveillance qui te caractérise. Travailler avec toi est un plaisir, j'espère en avoir de nouveau la chance.

### **Au Dr BOURCIER,**

Axel, c'est avec toi que j'ai découvert l'UF1, et je ne pouvais imaginer meilleure expérience. Quel regret de t'avoir vu partir !

### **Au Dr LAFONT, Au Dr BOUGON, Au Dr PERRAULT,**

Stéphanie, si mon arrivée aux urgences s'est faite à reculons, c'est parce que j'étais loin de connaître le niveau d' « excellence » qu'on y trouve. Ta pertinence clinique et tes réflexions sur notre discipline sont un exemple à mes yeux.

Manue, entre fous rires et coups de gueule, travailler avec toi a toujours été agréable. J'ai découvert aux urgences qu'il y avait une infinité de façons d'être un « bon » psychiatre.

Christophe, tu travailles avec tellement de savoir-faire, d'humanité et d'humour, je n'ai jamais autant apprécié travailler avec quelqu'un qu'avec toi. J'espère que nos routes seront amenées à se croiser de nouveau.

### **Au Dr NAVARRO,**

Nicolas, entre autonomie et supervision rassurante, je retiens tes qualités d'encadrement. Sans oublier, bien sûr, ton côté militant.

### **Au Dr de BROUWER,**

Hélène, tu m'as montré une vision du soin et des entretiens que je n'avais jamais vus jusqu'alors. Je suis ravi de t'avoir comme collègue bientôt !



## **A mes proches,**

A mes parents,

A ces « on est fier de toi mon fils » qui m'ont accompagné toutes ces années. Je ne le dis pas souvent, mais je suis un fils comblé. Alors aujourd'hui c'est à mon tour de vous le dire : je suis fier de vous.

A mon frère et ma sœur, grandir à vos côtés a été un plaisir.

François, ou ulitma-qui-que, mon premier et éternel partenaire de jeu. J'espère que l'on continuera longtemps à si bien s'entendre.

Lucie, ce n'est pas faute d'avoir tenté de t'en dissuader, tu t'es engagée dans les mêmes études que moi. Voilà la fin des miennes, j'attends de pouvoir t'appeler « consœur » !

A mes amis de toujours,

A Gaspard et Simon, il y aurait beaucoup de choses à dire sur vous, je regrette chaque jour que nous habitions si loin les uns des autres.

A Giau, voilà bien dix ans que nous sommes amis maintenant. Après une telle rencontre, qui l'eut cru ?!

A ceux de Toulouse, Manon, Vincent, Ours, JC, Piro, Cereb, Cora, Belo, Ben, vous retrouver pour un jeu de rôle, un jeu de société, ou rien qu'une dernière game est toujours un immense plaisir. Il y aurait beaucoup à dire sur chacun d'entre vous.

A mes co-internes, l'internat aurait été fade sans vous.

A Mathilde, Ophélie, Louise, Ariane, Marine, Agathe, Racan, Charlotte, Laurie, Caroline, Quentin, Malena, Bernard, Rémi, Charlène, Maxime, Garance et Gabrielle.

Aux membres de la Coordipsy et de l'équipe de cours, avec qui j'ai eu le plaisir de refaire le monde autour d'une bière. Travailler avec vous n'a jamais été compliqué, je suis heureux et serein de savoir que l'association continuera avec vous.

A Jeanne, Gwendy, Cécile, Benjamin, Julien, Jordan, Agathe, Mathilde, Ophélie, Mickaël, Maximilien, Philippe, Boris, Clémence, Christophe, Gaël, Marine, Valentin.

Aux membres du bureau de l'AFFEP. Je regrette de vous avoir rejoint si tard. Nous avons passé beaucoup de temps sur WhatsApp et en visio, j'espère qu'un jour on pourra finalement boire un verre tous ensemble.

A Marine, Thibaut, Alexandre, Axel, Radu, Robin, Thomas, Paul. Joël, je te remercie dans ce paragraphe. Les vrais sauront.

Aux partenaires du M2. Ça aura été une drôle d'aventure, inattendue et très enrichissantes.

A Julien, Eve, Benoît, Geoffrey, Clément, Laure, Marine, Matthieu, Stefan, Thomas.

A tous les internes de psychiatrie de Toulouse. De près ou de loin, j'ai eu la chance de tous vous connaître. Et si vous citer un par un serait bien trop long, mais vous le mériteriez.

A Tibor, Margaux et Quentin, avec qui aller boire un verre sera toujours un plaisir.

A Mathilde, co-poulain de la première heure, j'ai l'impression que tu as toujours été mon acolyte d'internat, jusqu'à me suivre à la Coordipsy.

A Julien, je regrette de t'avoir rencontré si tard durant mon internat. J'espère qu'on rattrapera le temps perdu dans les années à venir !

A Agathe, pour cette bonne humeur et ce franc-parler dont tu as le secret.

A Marine, pour ces cinémas, ces verres, ou ces vacances au soleil. Reste comme tu es !

A Pauline, pour tes relectures et ton soutien indéfectible au cours de ces derniers mois. Pour ces rires et ces soirées, j'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres !

A Maxime, tu as été un colocataire, tu es maintenant un ami. Merci pour ces parties de FIFA qui regonflent toujours mon estime de moi, ces verres, et tous ces moments passés ensemble.

# Table des matières

<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>VI</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>VII</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>METHODE.....</b>	<b>4</b>
Participants.....	4
Procédure .....	4
Acquisition des images et pré-traitement .....	4
Analyses statistiques des données cliniques .....	5
Analyses statistiques des données d'imagerie .....	6
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>7</b>
Démographique et clinique .....	7
Connectivité fonctionnelle .....	7
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>16</b>

# INTRODUCTION

Des souvenirs ou des cauchemars intrusifs, répétitifs et pénibles sont des symptômes fondamentaux du Trouble Stress Post-Traumatique (TSPT). Ainsi, les recommandations de traitement conseillent des outils thérapeutiques agissant spécifiquement sur le souvenir traumatique, comme les thérapies centrées sur le traumatisme ou l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). Cependant, la durée de ces traitements, la diminution de leur efficacité avec le temps (1), et l'accès limité à des psychothérapeutes formés en sont des limites majeures, soulignant la nécessité de nouvelles approches (2). Une nouvelle stratégie innovante est l'altération pharmacologique de la reconsolidation du souvenir traumatique par le propranolol.

En effet, il est bien établi que les émotions améliorent l'encodage et le rappel de souvenirs (3). Cependant, si la charge émotionnelle est trop importante comme lors d'un traumatisme, des hormones endogènes (noradrénaline) vont provoquer une sur-consolidation de ce souvenir extrêmement négatif (4). Cela a pour conséquence une réactivation pathologique de ce souvenir, constituant les symptômes principaux du TSPT à savoir les reviviscences intrusives (5). Une façon de diminuer l'impact comportemental du souvenir traumatique pourrait donc être d'en dégrader la trace mnésique déjà consolidée. Cela est possible car un souvenir réactivé passe dans un état fragile, labile avant d'être reconsolidé (Nader 2003 ; Przybylski, Rouillet, et Sara 1999). En agissant sur cette reconsolidation, une diminution de la force de la trace mnésique, ou une atténuation de la valeur émotionnelle de celle-ci est donc envisageable en utilisant par exemple des inhibiteurs de la synthèse protéique, ou un antagoniste des récepteurs b-adrénergiques comme le propranolol. Le propranolol traverse la barrière hémato-encéphalique et a montré des preuves d'efficacité chez le rat (7), ainsi que sur la mémoire émotionnelle du sujet sain (8), chez qui l'effet apparaît durable (9). S'appuyant sur ces travaux, un outil thérapeutique basé sur la réactivation des souvenirs traumatiques sous propranolol, la *pre-reactivation propranolol therapy* (pRPT), a récemment montré son efficacité pour traiter les symptômes de TSPT (10,11).

L'utilisation de la pRPT chez l'homme s'appuie sur l'hypothèse que le propranolol agirait au niveau central sur la reconsolidation du souvenir traumatique médiée par le complexe amygdalo-hippocampique (12). Ce complexe est au cœur du « réseau de la peur » dont la dysfonction est caractéristique du TSPT (13,14).

Cependant, si les arguments en faveur d'une action centrale du propranolol sur la reconsolidation sont robustes chez le rat (15), chez l'humain le principe même de pouvoir interférer sur la reconsolidation reste débattu (16) et les preuves de l'action centrale du propranolol sont indirectes, provenant essentiellement d'études en IRMf chez le sujet sain. D'une part, l'administration de propranolol lors de l'encodage de mots émotionnels abolit l'augmentation des activités amygdaliennes et hippocampiques observées respectivement lors de l'encodage et la récupération des mots émotionnels comparativement aux mots neutres (12). Le propranolol semble donc altérer la modulation qu'exercent les émotions sur l'activité de l'amygdale et de l'hippocampe dans une tâche de mémorisation. D'autre part, dans une tâche de mémoire émotionnelle, la réactivation sous propranolol conduisait à une modulation de l'activité amygdalo-hippocampique associée aux souvenirs réactivés alors que ce n'était pas le cas sous placebo ou s'il n'y avait pas de réactivation de la mémoire (17). Ces données suggèrent donc que chez le sujet sain, l'effet du propranolol sur l'encodage et la réactivation de la mémoire émotionnelle serait associé à sa capacité à moduler l'activité du complexe amygdalo-hippocampique.,

Malheureusement, l'effet du propranolol sur l'activité cérébrale de patients souffrant de TSPT reste inconnu. A notre connaissance, la seule étude sur le sujet a exploré les modifications cérébrales fonctionnelles après que des patients souffrant de TSPT ont bénéficié d'un traitement par pRPT (18). Cette étude pilote, qui comparait l'activité du cerveau entier lors d'une tâche de perception de visage émotionnels avant et après traitement, a montré une augmentation de l'activité de clusters préfrontaux, du gyrus para-hippocampique et de l'insula gauches après pRPT et une diminution de l'activité de l'amygdale. Cependant, cette étude souffre de plusieurs faiblesses : une analyse seulement en région d'intérêt, un très petit échantillon (n=7), conduisant à l'utilisation d'un seuil très libéral sans correction statistique pour comparaisons multiples et l'absence de groupe contrôle placebo, ne permettant pas d'isoler ni l'effet spécifique du propranolol de celui des ré-activations successives du

souvenir traumatique effectuées lors de la pRPT, ni d'un effet d'habituation à la tâche. Enfin, l'effet de la pRPT sur la connectivité cérébrale de patients souffrant de PTSD n'a jamais été exploré.

L'objectif de notre étude est d'identifier les modifications de la connectivité cérébrale fonctionnelles associées à un traitement par ré-activation du souvenir traumatique sous l'influence du propranolol chez des patients souffrant de TSPT. Nous faisons l'hypothèse d'un effet spécifique du propranolol sur les structures cérébrales impliquées dans la mémoire traumatique, qui se traduira par une modification de la connectivité du complexe amygdalo-hippocampique après cette thérapie.

# METHODE

## Participants

Trente patients souffrant de TSPT chronique selon le DSM-IV-TR ont donné leur consentement pour participer à cette étude. Ils ont tous participé à un essai randomisé contrôlé testant l'efficacité de la réactivation du souvenir traumatique avec la prise de propranolol contre placebo. Cet essai a reçu un avis favorable du CPP (2009-012976-20) et a été enregistré sur clinicaltrials.gov (NCT01713556). Les résultats de cet essai sont présentés autre part.

## Procédure

La procédure de réactivation du souvenir traumatique associé à la prise de propranolol (pRPT) est entièrement décrite autre part (19). En résumé, 90 minutes après pris le propranolol ou le placebo, les participants devaient écrire sur une page un résumé de leur évènement traumatique à la première personne du singulier, avec le plus de détails émotionnels possibles, cette tâche prenant environ 30 minutes.

Lors des sessions suivantes, ce "script traumatique" est relu par le participant avec le thérapeute 90 minutes après la prise du traitement. Il était ensuite demandé au participant s'il souhaitait modifier le script pour la session suivante. Au total, il y aura 6 sessions à chacune une semaine d'intervalle.

Les patients passaient une IRM avant et après ce traitement, ainsi que deux échelles : la PCL-4 (PTSD Checklist for DSM-4), échelle de symptomatologie du TSPT, et la BDI (Beck Depression Inventory) mesurant les symptômes dépressifs.

## Acquisition des images et pré-traitement

Les données ont été acquises à l'aide d'une IRM 3 Teslas Philips ACHIEVA (version 3.2.2.0), au pavillon Baudot de l'Institut des Sciences du Cerveau de Toulouse, et au

département de Neuroradiologie de l'hôpital Roger Salengro au CHR de Lille. Les participants ont été allongés dans l'IRM, équipés d'une antenne tête SENSE 32 canaux et d'un système de contention rigide afin d'éviter les mouvements de tête dans l'antenne.

Les données de repos ont été acquises en demandant aux sujets de maintenir les yeux fermés sans s'endormir, en utilisant une séquence PRESTO (Principles of Echo-Shifting with a Train of Observation) avec les caractéristiques suivantes : TR = 0,962 s, TE = 28,85 ms ; angle de bascule de l'aimantation : 9° ; taille de la matrice 64x64 ; taille du voxel 3,2x3,2x3,2 mm<sup>3</sup> ; coupes de 3,4 mm). Pour chaque sujet, 900 images ont été acquises.

L'acquisition des images structurales a été réalisée par une séquence morphologique T1 de haute résolution spatiale composée de 124 coupes axiales (TR = 25 ms, TE = 5 ms ; angle de bascule de l'aimantation : 90°, taille de la matrice 256x256 voxels).

Toutes les étapes de prétraitement ainsi que les analyses statistiques ultérieures ont été effectuées à l'aide de la CONN Toolbox (*Functional Connectivity Toolbox*, version 18b, MIT Gabrielei Lab, McGovern Institute of Brain Research,) implémentée dans Matlab R 2018b (*Mathworks Inc., Sherbon MA*). Le prétraitement a été fait en utilisant le pipeline « preprocessing pipeline for volume-based analyses when FieldMaps are available ».

Le smoothing a été fait en utilisant une valeur de 7 mm, le débruitage sur une bande [0,008 – 0,09 Hz].

## **Analyses statistiques des données cliniques**

Nous avons exploré les données cliniques et démographiques pour évaluer la comparabilité des groupes et les différences cliniques post-traitement. Un test T de Student a été utilisé pour les données paramétriques, et un test de Mann-Whitney dans le cas contraire. Les pourcentages ont quant à eux été comparés à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup>.



Toutes ces analyses ont été conduites à l'aide du logiciel RStudio (Boston, MA. [www.rstudio.org](http://www.rstudio.org))

## **Analyses statistiques des données d'imagerie**

Les analyses ont toutes été faites en utilisant la CONN Toolbox, avec la technique dites « ROI-to-ROI » (*Region of Interest* – région d'intérêt). L'objectif de cette technique est de comparer la fluctuation du signal BOLD (blood-oxygen-level dependent) au cours du temps pour chaque ROI, à chacune des autres ROIs en calculant la corrélation des signaux. Tout d'abord, nous avons comparé la connectivité fonctionnelle entre les groupes placebo et propranolol avant traitement à l'aide d'un T test. Ensuite, afin d'analyser les modifications de connectivité fonctionnelle pré/post-traitement entre le groupe placebo et le groupe propranolol, nous avons effectué une ANOVA mixte 2x2. Nous nous sommes ensuite intéressés aux corrélats neuronaux de l'amélioration des symptômes de TSPT, réalisant une régression linéaire simple sur la  $\Delta$ PCL, puis une ANCOVA afin de comparer les corrélats de l'amélioration entre les groupes.

Les résultats, présentés sous forme d'un T-score, étaient considérés comme significatifs au seuil de  $p < 0,05$ , correction FDR (*False Discovery Error*). Un T-score positif indique une augmentation de connectivité et à l'inverse, un T-score négatif implique une diminution de la connectivité entre deux régions.

# RÉSULTATS

## Démographique et clinique

Les deux groupes étaient comparables sur les données démographiques relevées à savoir l'âge, le genre, l'intervalle entre la première IRMf et la deuxième, l'ancienneté du traumatisme lors de l'inclusion, et la répartition entre les centres.

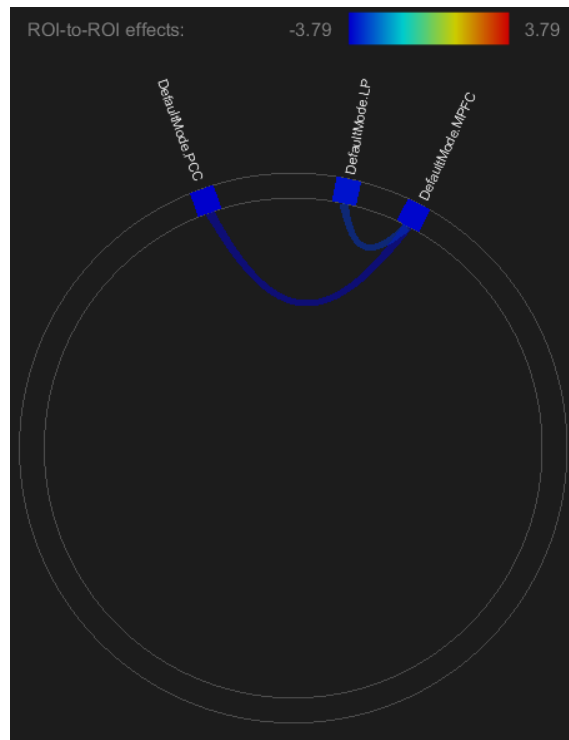
Avant traitement, l'intensité symptomatique mesurée par les scores à la PCL et la BDI n'était pas différente selon les groupes. Après traitement, les deux groupes s'améliorent de façon significative sur la PCL et la BDI, mais sans différence d'amélioration entre les patients du groupe placebo et ceux du groupe propranolol. (Tableau 3.1).

		PCL	BDI
Avant	Groupe propranolol	66	28
	Groupe placebo	62	26
	Total	64	27
Après	Groupe propranolol	51	19
	Groupe placebo	41	14
	Total	46	17

**Tableau 3.1 : Résultats cliniques.** Résultats cliniques des scores à la PCL et la BDI avant traitement et après traitement. \*p<0.05

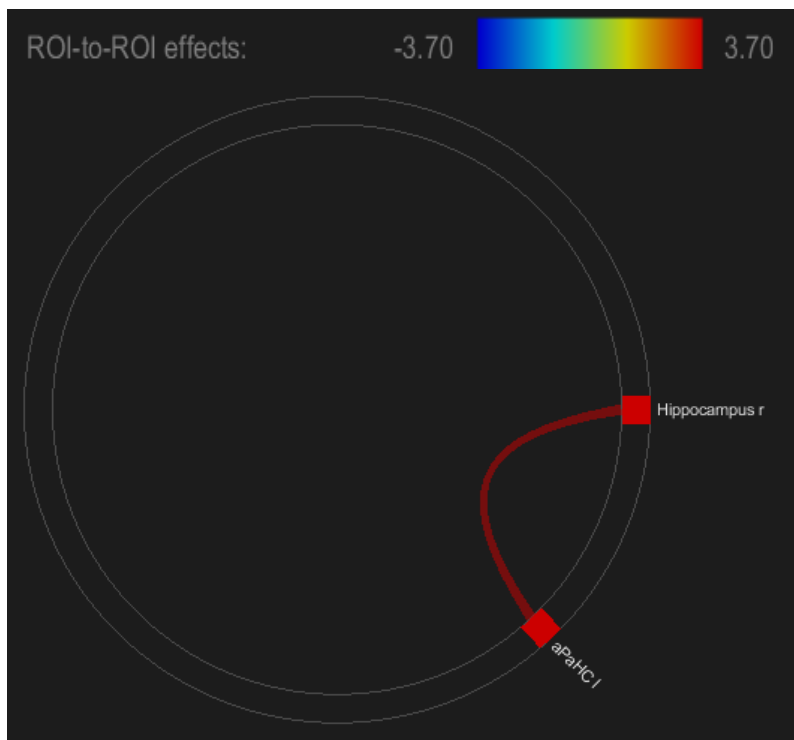
## Connectivité fonctionnelle

Avant tout traitement, les deux groupes ont une connectivité différente. Le groupe propranolol a une connectivité significativement plus faible que le groupe placebo entre le cortex préfrontal médial et le précuneus (T= -3,79 ; p=0,0164), ainsi qu'entre le cortex préfrontal médial et le cortex pariétal latéral (T= -3,10 ; p=0,0479) (Figure 3.1)



**Figure 3.1 : Résultats des différences de connectivité avant traitement.** Anneau de connectivité. **MPFC** : Cortex préfrontal médial ; **LP** : Cortex pariétal latéral ; **PCC** : Précunéus. Diminution de connectivité avant traitement entre les groupes en bleu. Avant la pRPT, les deux groupes le groupe placebo a une connectivité plus faible entre ces trois structures.

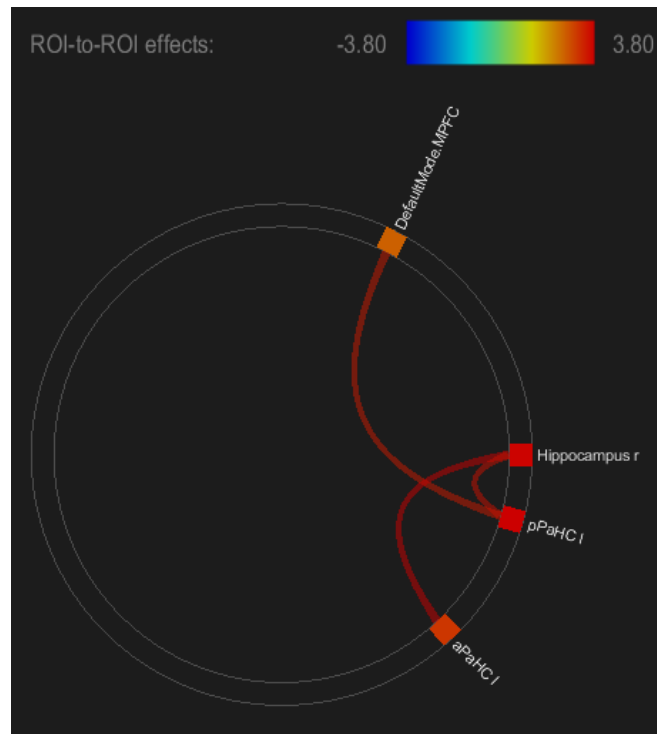
Lorsque l'on analyse l'interaction groupe x session, on retrouve une connectivité plus forte dans le groupe propranolol par rapport au groupe placebo après traitement entre l'hippocampe droit et le gyrus para-hippocampe antérieur gauche, sans savoir si cela est dû à une augmentation de la connectivité dans le groupe propranolol après traitement, ou à une diminution de la connectivité du groupe placebo (Tableau 3.2, Figure 3.2).



**Figure 3.2 : Résultats de l'interaction groupe x session.** Anneau de connectivité. **Hippocampus r** : Hippocampe droit ; **aPaHC l** : gyrus para-hippocampique antérieur gauche. Augmentation de connectivité entre les régions en rouge. Lorsque l'on regarde l'interaction groupe session, le groupe propranolol a une connectivité augmentée entre l'hippocampe droit et le gyrus para-hippocampique antérieur gauche.

Des analyses post-hoc (Figure 3.3) ne montrent pas de modifications de connectivité significatives dans le groupe placebo après par rapport à avant traitement (paired t-test,  $p < 0,05$ ). En revanche, pour le groupe propranolol, on retrouve une augmentation de connectivité entre le cortex préfrontal médial et le gyrus para-hippocampe postérieur gauche ( $T=3,48$  ;  $p=0,0369$ ), entre le gyrus para-hippocampique antérieur gauche et l'hippocampe droit ( $T=3,80$  ;  $p = 0,0289$ ), ainsi

qu'une augmentation de connectivité entre le gyrus para-hippocampique postérieur gauche et l'hippocampe droit (T=3,60 ; p=0,0289).

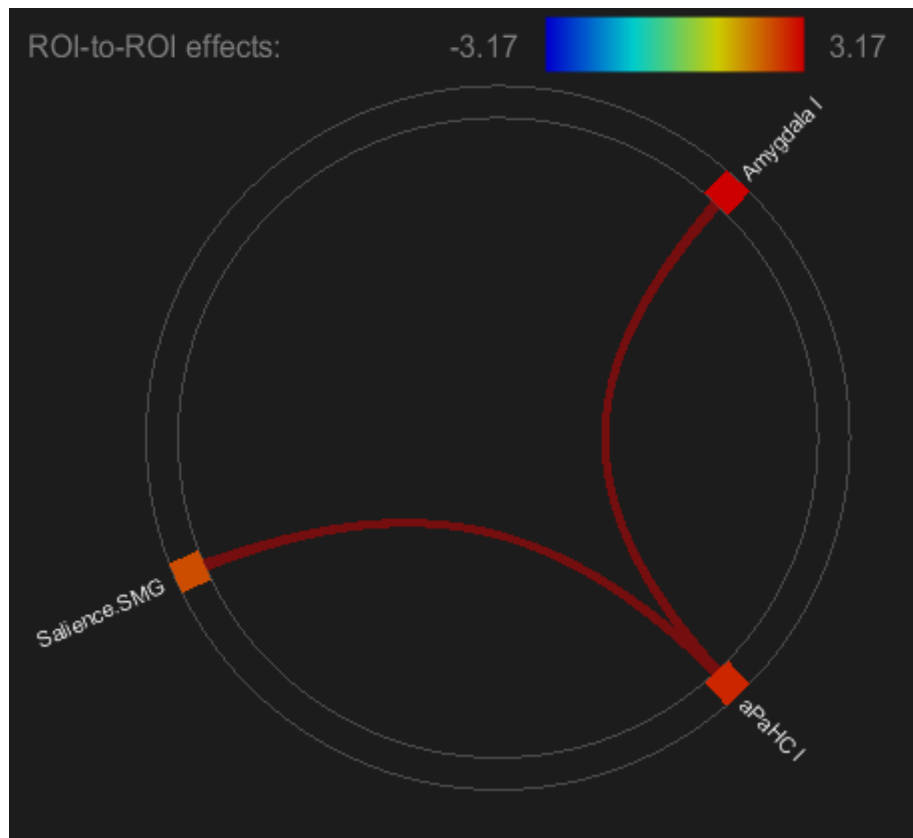


**Figure 3.3 : Résultats des analyses post-hoc, modification de connectivité du groupe propranolol.** Anneau de connectivité. **Hippocampus r** : Hippocampe droit ; **aPaHC l** : gyrus para-hippocampique antérieur gauche ; **MPFC** : Cortex préfrontal médial ; **pPaHC l** : Gyrus para-hippocampique postérieur gauche. Augmentation de connectivité en rouge.

Lorsque l'on regarde groupe par groupe pré/post-traitement, on s'aperçoit que les modifications retrouvées dans l'interaction groupe x session sont dû aux modifications du groupe propranolol.

Lorsque l'on s'intéresse à tous les sujets sans distinction de groupe, on retrouve corrélée à l'amélioration des symptômes de TSPT une augmentation de connectivité entre le gyrus supra-marginal gauche et le gyrus para-hippocampique antérieur

gauche, ainsi qu'une augmentation de connectivité entre l'amygdale gauche et le gyrus para-hippocampique antérieur gauche (Tableau 3.2, Figure 3.4).



**Figure 3.4 : Résultats des corrélats de l'amélioration clinique.** Anneau de connectivité. **Amygdala I** : Amygdale gauche ; **aPaHC I** : gyrus para-hippocampique antérieur gauche ; **SMG** : gyrus supra-marginal gauche. Augmentation de connectivité en rouge.

Test statistique	Régions connectées	T score	p-FDR
Interaction groupe x session	Hippocampe droit - Gyrus para-hippocampique antérieur gauche	3,7	0,0205
Corrélat de l'amélioration clinique	Gyrus para-hippocampique antérieur gauche - Amygdale gauche	3,15	0,042
	Gyrus para-hippocampique antérieur gauche - Gyrus supra-marginal gauche	3,17	0,042

**Tableau 3.2 : Résultats d'imagerie sur les tests d'ANOVA et de régression linéaire sur la  $\Delta$ PCL.**

On ne retrouve aucune différence significative en comparant les régressions sur la  $\Delta$ PCL entre les groupes.

## DISCUSSION

Notre étude était spécifiquement conçue pour identifier les changements de connectivité fonctionnelle induits par la pRPT chez des patients souffrant de TSPT chronique. Nos résultats montrent que le renforcement de la connectivité entre l'hippocampe droit et le gyrus para-hippocampique gauche différencie les changements de connectivité entre les patients ayant ré-activé le souvenir traumatique sous l'influence du propranolol de ceux l'ayant fait sous placebo. Nous avons ensuite confirmé que ces modulations de connectivité hippocampique n'étaient retrouvées que chez les patients ayant bénéficié du propranolol. Enfin, nous avons montré que dans les deux groupes l'amélioration des symptômes de TSPT était associée à une augmentation de connectivité entre le gyrus para-hippocampique, l'amygdale et le gyrus supramarginal gauches.

Notre étude est à notre connaissance la première à démontrer qu'un traitement par pRPT s'accompagne d'une modification de la connectivité hippocampique chez des patients souffrant de TSPT. Schwabe & al. avaient précédemment montré que la réactivation d'un souvenir émotionnel sous propranolol (et pas sous placebo), pouvait moduler la connectivité amygdalo-hippocampique (17), mais aucune donnée ne permettait jusqu'alors de prouver que cet effet était reproductible auprès de patients souffrant de TSPT, et qu'il était associé à un soulagement des symptômes psychotraumatiques. Dans la continuité des données issues des études chez l'animal et le sujet sain, nous venons donc apporter une pierre supplémentaire dans l'édifice translationnel de preuves montrant une action centrale du propranolol sur les structures cérébrales impliquées dans la reconsolidation de la mémoire.

L'hippocampe est une structure impliquée dans la mémoire déclarative, comme la mémoire autobiographique et épisodique, ainsi que dans le réseau de la peur. Le gyrus para-hippocampique est lui fonctionnellement très lié à l'hippocampe (20,21).



L'hippocampe est une structure clef dans la reconsolidation (22), et très en lien avec l'amygdale lorsqu'il s'agit de souvenirs émotionnels (23–25). Ici, nous retrouvons une action de la pRPT sur les régions hippocampiques bilatérales, mais pas sur l'amygdale. Nous retrouvons cependant la connectivité amygdalienne comme corrélât de l'amélioration des symptômes de TSPT chez l'ensemble des patients. De même, nous retrouvons comme corrélé à cette amélioration clinique la connectivité entre le gyrus para-hippocampique gauche et le gyrus supra-marginal gauche.

Le gyrus supra-marginal fait partie du lobe pariétal inférieur, et selon le modèle « Attention to memory » (26) s'inspirant du rôle des cortex pariétaux dans l'attention, le lobe pariétal inférieur modulerait une attention « bottom-up » sur la mémoire. Une dysconnectivité entre ces régions et les régions hippocampiques pourrait être associée à un fonctionnement anarchique de cette détection de souvenirs.

Les études en imagerie fonctionnelle sur les anomalies cérébrales associées aux symptômes de TSPT convergent classiquement vers un déficit d'activation des structures préfrontales de contrôle émotionnel top-down associé à une activité exagérée des structures limbiques, principalement celles du réseau de saillance, même si ce constat est discuté (27). Ainsi, les études d'imagerie portant sur les traitements du TSPT rapportent souvent une restauration des fonctions préfrontales et/ou une diminution de l'activité de l'amygdale. Cependant, les études utilisant un design adapté à l'identification précise des modifications cérébrales induites par le traitement (études longitudinales comparant les changements de signal avant et après traitement) sont encore rares, et souffrent souvent d'échantillons réduits (moyenne du nombre de participants = 16,53) et de l'absence de groupe contrôle (pour revue voir Malejko et al. 2017).

Concernant les psychothérapies, traitement de première intention du TSPT et thérapies les plus étudiées, lorsque l'on s'intéresse aux études en connectivité fonctionnelle, on retrouve également une prédominance de résultats en faveur d'une restauration de la relation fonctions préfrontales / amygdales. (29–34).

L'hippocampe est retrouvé plus rarement dans les études en connectivité fonctionnelle (34), et les résultats d'imagerie structurelles sont eux bien plus controversés. Ainsi, si les choses ne sont pas tranchées, les psychothérapies

semblent avoir un effet plus spécifique sur les fonctions préfrontales et amygdaliennes.

Ce travail comporte cependant ses limites. Tout d'abord comme nous l'avons vu, la reconsolidation des souvenirs émotionnels implique le complexe amygdalo-hippocampique, et nous ne retrouvons pas de modification de la connectivité amygdalienne lorsque l'on s'intéresse à la différence entre les groupes. De la même façon, nous ne retrouvons pas non plus de modulation de la connectivité des structures préfrontales, fréquemment retrouvées dans la littérature du TSPT, et très impliquées dans le réseau de la peur, celles-ci venant classiquement moduler l'activité du complexe amygdalo-hippocampique. Cela peut peut-être s'expliquer du fait d'un faible nombre de patients dans chacun des groupes. On ne retrouve pas non plus de modification de connectivité dans le groupe placebo, même si l'on sait par ailleurs que l'exposition répétée à un traumatisme, même sans propranolol, peut conduire à des modifications de connectivité (35).

Par ailleurs, d'un point de vue méthodologique il pourrait être intéressant d'avoir des groupes propranolol et placebo sans reconsolidation, mais cela n'est pas possible du fait de considérations éthiques chez des patients souffrant de TSPT chronique.

En conclusion, ce travail montre que la pRPT module la connectivité du complexe amygdalo-hippocampique chez le sujet souffrant de TSPT chronique. C'est la première preuve qu'un traitement par pRPT peut avoir une action centrale, soulignant l'intérêt de ce traitement.

*Vu pour validé*  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Le Président du Jury

Professeur Philippe BIRMES  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
SERVICE UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE  
PSYCHOTHERAPIES ET ART-THERAPIE  
CHU TOULOUSE - 330, avenue de Grande-Bretagne  
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9  
N° FINESS : 31 002 507 7 - N° RPPS : 10002874120

# BIBLIOGRAPHIE

1. Tran US, Gregor B. The relative efficacy of bona fide psychotherapies for post-traumatic stress disorder: a meta-analytical evaluation of randomized controlled trials. *BMC Psychiatry*. 26 2016;16:266.
2. Krystal JH, Davis LL, Neylan TC, A Raskind M, Schnurr PP, Stein MB, et al. It Is Time to Address the Crisis in the Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder: A Consensus Statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group. *Biol Psychiatry*. 01 2017;82(7):e51-9.
3. Mueller D, Cahill SP. Noradrenergic modulation of extinction learning and exposure therapy. *Behav Brain Res*. 17 mars 2010;208(1):1-11.
4. Pitman RK, Orr SP. The black hole of trauma. *Biol Psychiatry*. 1 mars 1990;27(5):469-71.
5. Pitman RK. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry*. juill 1989;26(3):221-3.
6. Nader K. Memory traces unbound. *Trends Neurosci*. févr 2003;26(2):65-72.
7. Przybylski J, Roullet P, Sara SJ. Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 août 1999;19(15):6623-8.
8. 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.
9. Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, Brunet A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. juill 2013;38(4):222-31.
10. Brunet A, Poudja J, Tremblay J, Bui E, Thomas E, Orr SP, et al. Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *J Clin Psychopharmacol*. août 2011;31(4):547-50.
11. Brunet A, Saumier D, Liu A, Streiner DL, Tremblay J, Pitman RK. Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 01 2018;175(5):427-33.
12. Strange BA, Dolan RJ. Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 août 2004;101(31):11454-8.

13. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*. 15 août 2006;60(4):376-82.
14. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. juill 2006;1071:67-79.
15. Villain H, Benkahoul A, Drougard A, Lafragette M, Muzotte E, Pech S, et al. Effects of Propranolol, a  $\beta$ -noradrenergic Antagonist, on Memory Consolidation and Reconsolidation in Mice. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:49.
16. Schiller D, Phelps EA. Does reconsolidation occur in humans? *Front Behav Neurosci*. 2011;5:24.
17. Schwabe L, Nader K, Wolf OT, Beaudry T, Pruessner JC. Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2012;71(4):380-6.
18. Mahabir M, Tucholka A, Shin LM, Etienne P, Brunet A. Emotional face processing in post-traumatic stress disorder after reconsolidation impairment using propranolol: A pilot fMRI study. *J Anxiety Disord*. déc 2015;36:127-33.
19. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. mai 2008;42(6):503-6.
20. Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, Nadel L. Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci*. mai 2013;17(5):230-40.
21. Aminoff EM, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci*. août 2013;17(8):379-90.
22. Furini CRG, Nachtigall EG, Behling JAK, Assis Brasil ES, Saenger BF, Narvaes RF, et al. Molecular Mechanisms in Hippocampus Involved on Object Recognition Memory Consolidation and Reconsolidation. *Neuroscience*. 21 2020;435:112-23.
23. Kensinger EA, Corkin S. Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 mars 2004;101(9):3310-5.
24. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*. janv 2006;7(1):54-64.
25. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. avr 2004;14(2):198-202.

26. Ciaramelli E, Grady CL, Moscovitch M. Top-down and bottom-up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia*. 2008;46(7):1828-51.
27. Akiki TJ, Averill CL, Abdallah CG. A Network-Based Neurobiological Model of PTSD: Evidence From Structural and Functional Neuroimaging Studies. *Curr Psychiatry Rep*. 19 sept 2017;19(11):81.
28. Malejko K, Abler B, Plener PL, Straub J. Neural Correlates of Psychotherapeutic Treatment of Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:85.
29. Felmingham K, Kemp A, Williams L, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. *Psychol Sci*. févr 2007;18(2):127-9.
30. Fonzo GA, Goodkind MS, Oathes DJ, Zaiko YV, Harvey M, Peng KK, et al. Selective Effects of Psychotherapy on Frontopolar Cortical Function in PTSD. *Am J Psychiatry*. 01 2017;174(12):1175-84.
31. King AP, Block SR, Sripada RK, Rauch SAM, Porter KE, Favorite TK, et al. A Pilot Study of Mindfulness-Based Exposure Therapy in OEF/OIF Combat Veterans with PTSD: Altered Medial Frontal Cortex and Amygdala Responses in Social-Emotional Processing. *Front Psychiatry*. 2016;7:154.
32. Santarnecchi E, Bossini L, Vatti G, Fagiolini A, La Porta P, Di Lorenzo G, et al. Psychological and Brain Connectivity Changes Following Trauma-Focused CBT and EMDR Treatment in Single-Episode PTSD Patients. *Front Psychol*. 2019;10:129.
33. Shou H, Yang Z, Satterthwaite TD, Cook PA, Bruce SE, Shinohara RT, et al. Cognitive behavioral therapy increases amygdala connectivity with the cognitive control network in both MDD and PTSD. *NeuroImage Clin*. 2017;14:464-70.
34. Zhu X, Suarez-Jimenez B, Lazarov A, Helpman L, Papini S, Lowell A, et al. Exposure-based therapy changes amygdala and hippocampus resting-state functional connectivity in patients with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2018;35(10):974-84.
35. Kennis M, van Rooij SJH, van den Heuvel MP, Kahn RS, Geuze E. Functional network topology associated with posttraumatic stress disorder in veterans. *NeuroImage Clin*. 2016;10:302-9.

---

**REACTIVATION DU SOUVENIR TRAUMATIQUE SOUS PROPRANOLOL :  
ETUDE LONGITUDINALE EN rs-IRMf DANS LE TROUBLE STRESS POST-  
TRAUMATIQUE**

---

**Introduction** : Le Trouble Stress Post-Traumatique est une pathologie fréquente et invalidante pour laquelle les traitements innovants sont nécessaires. Le souvenir traumatique étant le cœur de cette pathologie, le blocage de la reconsolidation de ce souvenir apparaît comme une voie thérapeutique prometteuse. Le propranolol, un antagoniste des récepteurs noradrénergiques, est étudié à cette fin depuis quelques années, l'objectif de cette étude est d'étudier les changements de connectivité cérébrale à la suite d'une réactivation du souvenir traumatique sous propranolol. **Méthode** : 30 patients ont été randomisés dans deux groupes, 16 ont reçu le propranolol et 14 ont reçu un placebo, au cours de 6 séances de réactivation du souvenir traumatique. Ces patients ont passé deux IRM, une avant le protocole, et une après les 6 semaines du protocole. **Résultats** : Après traitement, on retrouve une augmentation de connectivité entre l'hippocampe droit et le gyrus para-hippocampique gauche dans le groupe propranolol comparativement au groupe placebo. Sont retrouvés comme corrélats de l'amélioration clinique une augmentation de la connectivité entre le gyrus para-hippocampique postérieur gauche et l'amygdale, ainsi qu'entre le gyrus para-hippocampique postérieur gauche et le gyrus supra marginal gauche. **Discussion** : Ce travail suggère donc que la pRPT module la connectivité du complexe amygdalo-hippocampique chez le sujet souffrant de TSPT chronique, et constitue donc une preuve de l'action centrale de la pRPT.

---

**Pre-reactivation propranolol treatment: a rs-fMRI randomized control trial**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Psychiatrie

---

MOTS-CLÉS : Stress Post-Traumatique ; Propranolol ; Hippocampe ; IRMf ; resting state

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Etienne VERY