



«Ce médicament est utilisé contre l'insuffisance cardiaque depuis plus de 30 ans.»

## ➔ Les chiffres

6

Le nombre d'heures nécessaires à la reconsolidation d'un souvenir

Environ  
70%

Taux de réussite de la thérapie, si la prise de propranolol est complétée d'une psychothérapie cognitivo-comportementale

400

Nombre de patients nécessaires pour permettre la publication de l'étude Paris : Mémoire Vive (Paris MEM)

# LE PROPRANOLOL, UNE PILULE POUR OUBLIER ?

Par Céline Delbecque et Antoine Piel

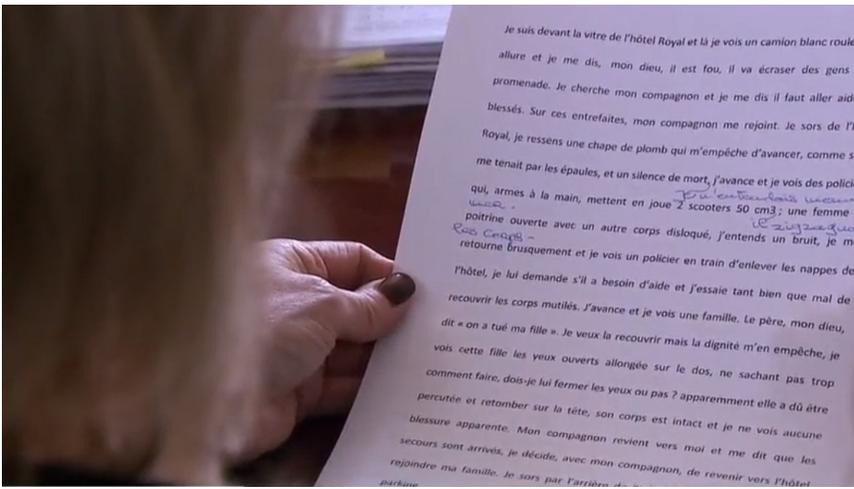
Le 12 janvier dernier, la revue médicale *American Journal of Psychiatry* dévoilait une étude aux résultats étonnants : le propranolol, un bêta-bloquant souvent utilisé pour soulager le trac ou l'anxiété, permettrait également de guérir les patients atteints de stress post-traumatique. Les résultats de l'étude française lancée juste après les attentats du 13 novembre 2015 sont attendus pour septembre prochain.

Sera-t-il bientôt possible d'effacer un souvenir, comme le faisait le Dr. Mierzwiak dans le film *The Eternal Sunshine of the Spotless Mind* ? Un médicament, le propranolol, serait capable d'atténuer le syndrome de stress post-traumatique, qui survient généralement chez les patients après un attentat, un viol ou un événement particulièrement marquant (voir encadré). Le docteur Alain Brunet, psychiatre et spécialiste du traumatisme à l'Université de McGill, au Canada, travaille depuis vingt ans sur les moyens de traiter ce syndrome. Pour cela, il s'appuie sur un médicament commercialisé depuis les années 1970 : le propranolol.

«Ce médicament à visée cardiovasculaire est utilisé dans l'insuffisance coronaire, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle depuis plus de 30 ans, explique-t-il. Nous avons découvert qu'en association à une psychothérapie cognitivo-comportementale, il est également efficace pour atténuer, voire supprimer le

*syndrome de stress post-traumatique*». L'une des propriétés principales du propranolol est sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, pour se diriger directement dans le cerveau et prévenir les processus de reconsolidation du souvenir traumatique. «Le propranolol est une molécule lipophile (c'est-à-dire non polaire, ndr). C'est pour cela que le médicament fonctionne au niveau du cerveau», explique Farah Hodeib, docteure en pharmacie et membre du projet *Paris : Mémoire Vive*, l'étude française sur le propranolol. En passant à travers les corps gras, le médicament peut avoir une action centrale et directe sur le cerveau, ce qui est extrêmement rare.

«Le propranolol est une molécule lipophile. C'est pour cela que le médicament fonctionne au niveau du cerveau»



Séance de lecture d'un scénario traumatique à Nice

# Des résultats encourageants

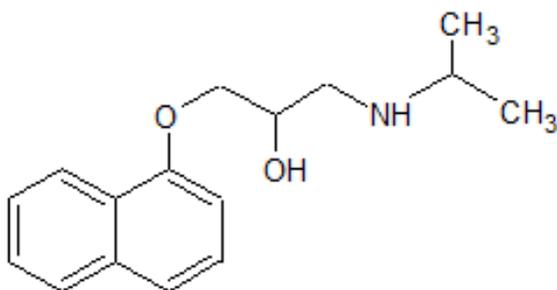
Les résultats de l'étude sont attendus en septembre. Mais ils seraient déjà très bons. Sur un objectif de 400 patients, les chercheurs français en ont déjà traité près de 300, dans quinze centres différents. «Tous les trois mois, pendant un an, on vérifie plusieurs dimensions : la reviviscence du souvenir, les éventuelles conduites

## Un protocole original

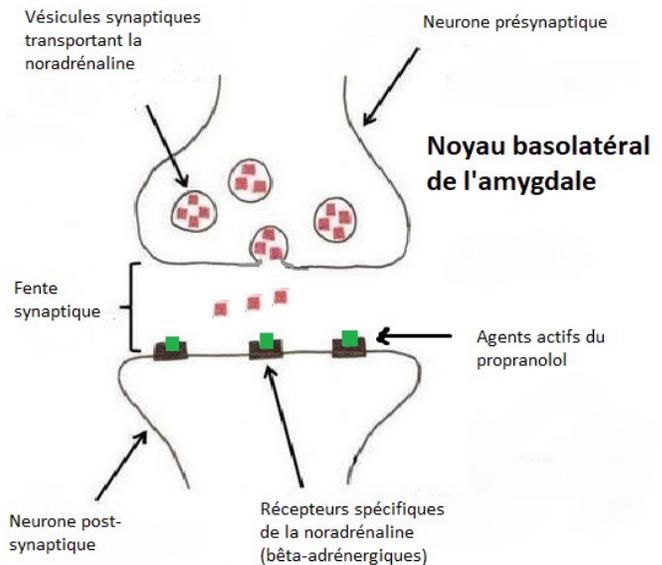
Pour que le propranolol fonctionne réellement sur l'état psychique du patient, il doit impérativement être accompagné d'une thérapie comportementale. Lorsqu'un nouveau patient rejoint l'étude, il écrit son récit traumatique après une prise de propranolol. «Une heure et quart après l'ingestion du médicament, le patient doit relire son récit. Nous observons alors l'évolution ou non de ses émotions», explique Farah Hodeib. Ce genre de séance se renouvelle ensuite une fois par semaine, durant six semaines.

Selon la théorie de la reconsolidation mnésique, il existe une plage de six heures durant laquelle on peut jouer sur le souvenir, lorsqu'on se le remémore. «Dans le processus de reconsolidation mnésique, on rend de nouveau un souvenir labile. C'est là que le propranolol intervient», explique Bruno Millet, directeur de l'étude Paris : Mémoire Vive. Le médicament agit au moment de la consolidation de la mémoire pour effiloche le souvenir et changer sa perception. Il empêche la synthèse de la noradrénaline, protéine qui amène les stimuli responsables de la charge émotionnelle du souvenir, au niveau de l'amygdale. La composition chimique du propranolol lui permet de se fixer au niveau des synapses du noyau basolatéral de l'amygdale : c'est un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques. La plupart des neurotransmetteurs responsables des stimuli de la peur sont bloqués. Au bout de six heures, les souvenirs sont ré-encodés de manière dégradée vers le cortex préfrontal et se retrouvent donc dans la mémoire à long terme.

,d'évitement, les *cauchemars potentiels* et la *dimension neurovégétative*», indique Bruno Millet. Selon lui, le taux de réussite de la thérapie serait de 70%. «La recherche dans le domaine ne fait que commencer. D'autres molécules vont être découvertes», parie Alain Brunet. Sera-t-il bientôt possible d'effacer chimiquement un souvenir chez l'humain ? Ce n'est pas l'ambition du psychiatre. Mais déjà, des chercheurs de McGill, son université au Canada, et de Columbia, aux Etats-Unis, ont réussi à effacer une partie des souvenirs d'un escargot de mer. Selon une étude publiée en 2017 dans *Current Biology*, ce résultat aurait été obtenu en bloquant la kinase M (une enzyme qui stimule les protéines formant la mémoire). Ces chercheurs, qui travaillent sur la formation de la mémoire, domaine encore fortement méconnu, pourraient mettre en évidence d'autres molécules limitant les traumatismes ■



Formule chimique du propranolol.



Action du propranolol (en vert) à l'échelle synaptique, au niveau de l'amygdale lors de la reconsolidation mnésique.



Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, principal centre d'études et de soins autour de la reconsolidation mnésique en France.

## QUE SE PASSE-T-IL DANS LE CERVEAU LORS DE LA CREATION D'UN SOUVENIR TRAUMATIQUE ?

Comment différencier un simple «mauvais souvenir» d'un souvenir traumatique ? Selon Pier Vincenzo Piazza, directeur du Centre de Neurosciences de Bordeaux, tout se déroule selon un mécanisme extrêmement précis. *«Dans le cerveau, la structure nécessaire à la mise en contexte des souvenirs s'appelle l'hippocampe, et celle impliquée dans la mémoire émotionnelle est l'amygdale, explique-t-il. Lorsqu'un souvenir traumatique apparaît, l'activité de l'hippocampe est très faible, alors que celle de l'amygdale augmente très fortement.»* En 2012, ce chercheur de l'INSERM réalise une étude dans laquelle il montre que le responsable de cette immersion d'activité dans l'amygdale est le stress, qui déclenche

des niveaux élevés de cortisone, et donc d'hormones glucocorticoïdes. *«Les difficultés de mémorisation induites par les glucocorticoïdes sont accompagnées d'une réorganisation du circuit hippocampe-amygdale, l'un des circuits essentiels de l'encodage des souvenirs associés à la peur»*, analyse-t-il. En fait, avec la forte arrivée de glucocorticoïdes, l'individu mémorise des stimuli qui ne sont pas vraiment menaçants, et ne reconnaît plus le bon contexte de menace. C'est en cela qu'il entre en état de stress post-traumatique.

**Céline Delbecque et Antoine Piel**