

Université de Montréal

Le blocage de la reconsolidation des souvenirs, une avenue possible pour le traitement
du trouble de stress post-traumatique?

par

Joaquin Poundja

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

En vue de l'obtention du grade de Ph.D.

En psychologie

Option recherche et intervention clinique

Juin 2012

© Joaquin Poundja, 2012

Université de Montréal
Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée :
Le blocage de la reconsolidation des souvenirs, une avenue possible pour le traitement
du trouble de stress post-traumatique?

Présentée par
Joaquin Poundja

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Julie Carrier
Président-rapporteur

Alain Brunet
Directeur de recherche

Jean Gagnon
Membre du jury

Isabelle Blanchette
Examinatrice externe

Lyse Turgeon
Représentante du doyen

RÉSUMÉ

La présente thèse porte sur l'évaluation de l'efficacité d'un nouveau traitement pour le trouble de stress post-traumatique (TSPT). Le traitement a été développé selon les prémisses de la théorie de la reconsolidation des souvenirs. Il consiste en six courtes séances de remémoration de l'événement traumatique réalisées sous l'effet du propranolol, un bêtabloquant. La population de l'étude est constituée de patients souffrant d'un TSPT chronique.

La thèse comporte cinq chapitres. Le premier chapitre est l'introduction, on y retrouve une description du TSPT, des traitements validés empiriquement, de diverses théories de la mémoire, d'un modèle étiologique du TSPT, d'études sur la consolidation et la reconsolidation, de la pharmacocinétique et du mécanisme d'action du propranolol, ainsi que des objectifs de la thèse.

Le second chapitre est une revue critique de littérature sur la théorie de la reconsolidation. Comme l'étude du phénomène de la reconsolidation est récente, nous tentons de faire le point sur l'état des connaissances dans le domaine, dans un effort de réflexion sur la validité de la théorie. Nous proposons une série de critères permettant de différencier la reconsolidation d'autres processus connexes. Nous concluons que la théorie paraît valide, bien que d'autres études soient nécessaires afin de rendre compte de résultats négatifs publiés par le passé.

Le troisième chapitre est un essai ouvert, et vise à évaluer l'efficacité d'un traitement basé sur la reconsolidation à diminuer la sévérité et l'incidence du TSPT, auprès de 42 patients souffrant d'un TSPT chronique. Le traitement consiste en six

séances de remémoration de l'événement traumatique sous propranolol. Lors d'un suivi à trois mois, nous rapportons une diminution des symptômes de TSPT de 41%-56%, ainsi qu'une diminution de l'incidence du TSPT de 74%. En comparaison, seulement 2/25 patients du groupe contrôle (ayant participé uniquement aux évaluations) ne souffrent plus d'un TSPT. Dans le groupe traitement, les tailles d'effet (d de Cohen) varient entre 1.32-2.19.

Le quatrième chapitre a comme objectif d'identifier des caractéristiques des patients prédisant l'efficacité du traitement, et d'explorer s'ils s'améliorent dans des domaines de santé autres que le TSPT. Nous rapportons que les femmes s'améliorent davantage que les hommes, mais que d'autres facteurs, tels que la sévérité des traits de personnalité borderline ou le type de trauma (enfance versus adulte), n'influent pas sur l'efficacité. Également, les patients s'améliorent dans les domaines de santé suivants : la qualité de vie, la symptomatologie dépressive, l'intensité des émotions négatives au rappel de l'événement traumatique et dans la vie courante.

Le cinquième chapitre contient la discussion générale de la thèse. Nous effectuons une synthèse et interprétation des résultats, nous examinons les hypothèses alternatives à l'amélioration clinique et abordons des pistes de recherches futures. Nous concluons que le traitement à l'étude a été efficace dans notre échantillon de patients souffrant d'un TSPT chronique. Étant donné la méthodologie employée (essai ouvert), nous ne pouvons statuer sur le mécanisme d'action du traitement, à savoir si l'amélioration clinique a été réellement causée par un blocage de la reconsolidation des souvenirs.

Mots-clés : Trouble de stress post-traumatique, traitements, mémoire, reconsolidation, propranolol, effet du sexe.

ABSTRACT

This dissertation aims at exploring the efficacy of a new treatment for posttraumatic stress disorder (PTSD). The treatment was developed in accordance with an emerging theory in neuroscience, the reconsolidation theory, and it consists in six short reactivation sessions of a traumatic memory under the influence of propranolol (a β -blocker), with patients suffering from longstanding PTSD.

This dissertation includes five chapters. Chapter I is the introduction, it includes a discussion on the following topics : definition and prevalence of PTSD, empirically validated treatments in the field, memory theories, etiology of PTSD, studies on consolidation and reconsolidation, pharmacokinetics of propranolol and its mechanism of action in reconsolidation, and the objectives of the dissertation.

Chapter II is a critical literature review on reconsolidation theory. We discuss some of the contradicting findings in reconsolidation, as some researchers have reported negative results in the field. We address the possibility to reconcile these discrepancies, within the scope of evaluating the validity of the theory. We also discuss a series of criterion which could provide guidance in differentiating reconsolidation from other processes. We conclude that reconsolidation theory seems valid, although more research is needed in order to shed light on some negative results that were published in the past.

Chapter III is an open label trial comprising six sessions of treatment (trauma reactivation under propranolol) with 42 patients suffering from chronic PTSD. At a three-month follow-up, we report that patients have a 41% - 56% reduction in PTSD symptoms, and that 31 / 42 patients no longer meet the diagnostic threshold for PTSD.

In comparison, only 2 / 25 patients from the control group (assessments only) don't meet the diagnostic threshold for PTSD. In the treatment group, effect sizes (Cohen's *d*) range between 1.32 - 2.19.

Chapter IV follows on the previous chapter's study, and aims at identifying predictors of treatment outcome (i.e., predictors of the improvement in PTSD symptoms), and whether patients also improve in health domains other than PTSD. We report that women improve more than men during the treatment, but that other factors such as borderline personality severity traits or type of trauma (childhood versus adulthood) do not influence treatment outcome. Patients also improve in diverse health domains during the treatment; they have a better quality of life, less depressive symptoms, less intense negative emotions in daily life and during trauma recollection.

Chapter V contains a general discussion and a conclusion. We summarize and interpret the results, we explore alternative hypotheses to the clinical improvement as well as future research directions. We conclude that this treatment yielded interesting results in our sample of patients suffering from chronic PTSD. However, our methodology (open label study) doesn't provide any information on the mechanism of action of the treatment used in this dissertation, i.e. whether the clinical improvement was caused or not by reconsolidation blockade.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, treatment outcome, memory, reconsolidation, propranolol, gender differences

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XIV
REMERCIEMENTS.....	XVI
AVANT-PROPOS	XVIII
CHAPITRE I	
MISE EN CONTEXTE.....	1
Position du problème	2
Définition du trouble de stress post-traumatique (TSPT).....	3
Prévalence et comorbidité.....	4
Traitements actuels.....	5
Systèmes de mémoire.....	9
Modèles étiologiques	12
Définitions de la consolidation et reconsolidation	14
Propranolol.....	15
La consolidation et la reconsolidation dans le TSPT	17
Mécanisme d'action du propranolol dans la reconsolidation.....	20
Objectifs de la thèse	21
Structure de la thèse	24
Références.....	26
CHAPITRE II	
DES CLÉS POUR LA THÉORIE DE LA RECONSOLIDATION DES SOUVENIRS	33
Apport de l'étudiant à l'article	34
Page de présentation	35

Résumés en français et en anglais	36
Introduction.....	37
Définition de la consolidation et de la reconsolidation	39
Peut-on critiquer les démonstrations positives de la reconsolidation?	42
Des clés pour différencier la reconsolidation	45
Critiques de la théorie de la reconsolidation	48
Première critique : la reconsolidation est trop différente de la consolidation.....	48
Seconde critique: la reconsolidation est-elle une consolidation prolongée?.....	50
Troisième critique : l'amnésie n'est-elle qu'un déficit de récupération ?.....	52
Études chez l'humain	56
Conclusion	63
Références.....	66
 CHAPITRE III	
TRAUMA REACTIVATION UNDER THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL DECREASES POSTTRAUMATIC STRESS SYMPTOMS AND DISORDER : 3 OPEN-LABEL TRIALS.....	
	75
Apport de l'étudiant à l'article	76
Page de présentation.....	78
Introduction.....	79
Method	79
Participants	79
Study design and procedures.....	80
Post-traumatic stress disorder measures.....	81
Study medication.....	82
Treatment protocol	82
Data analysis.....	82

Results.....	83
Study 1.....	83
Study 2.....	84
Study 3.....	84
Discussion.....	85
References.....	87
CHAPITRE IV	
TRAUMA REACTIVATION UNDER THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL : AN EXAMINATION OF CLINICAL PREDICTORS.....	90
Apport de l'étudiant à l'article.....	91
Page de présentation.....	92
Abstract.....	93
Introduction.....	94
First objective : predictors of treatment outcome.....	94
Sociodemographic variables.....	95
Comorbidity.....	95
Trauma-related variables.....	96
Second objective : going beyond the core PTSD symptoms.....	96
Study hypotheses.....	97
Objective 1.....	97
Objective 2.....	97
Method.....	98
Participants.....	98
Inclusion and exclusion criteria.....	98
Sociodemographic.....	98

Comorbidity.....	99
Ethics approval, informed consent, participants' compensation.....	99
Psychodiagnostics and psychometrics.....	99
Study medication and dosage.....	101
Assessment and treatment sessions.....	101
First treatment session.....	101
Following treatment sessions.....	102
Data and statistical procedures.....	103
First objective.....	103
Second objective.....	104
Power analysis.....	104
Results.....	105
Recruitment.....	105
Objective 1.....	106
Objective 2.....	108
Discussion.....	108
Study limitations.....	111
Conclusion.....	111
References.....	113
CHAPITRE V	
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	123
Synthèse des chapitres.....	124
Interprétation des résultats.....	126
Différences de méthodologie entre les sites de l'étude.....	132
Hypothèses alternatives.....	133

Extinction, sans effet du propranolol	133
Extinction, avec effet du propranolol	135
Écriture de l'événement traumatique	137
Répétition des mesures du TSPT	138
Passage du temps	138
Facteurs communs de changement	140
Effet placebo	141
Considérations méthodologiques générales de la recherche	142
Forces et limites	142
Directions futures	143
Conclusion	147
Références	149
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	159
APPENDICE A	
Critères diagnostic du TSPT selon le DSM-IV	XIX
APPENDICE B	
DÉCISIONS DE PUBLICATION	XXII
Article du Chapitre II	XXIII
APPENDICE C	
Tableau additionnel	XXIV
APPENDICE D	
Formulaire de consentement	XXVI
APPENDICE E	
Questionnaires et entrevues semi-structurées	XXXIV
Questionnaire sociodémographique	XXXV

Clinician Administered PTSD Scale (CAPS)	XXXVI
PTSD Checklist (PCL-S).....	LXV
Dissociative Experience Scale (DES-II)	LXVII
Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).....	LXIX
Beck Depression Inventory (BDI).....	XCVII
World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF)	C
Differential Emotions Scale (DES-IV).....	CVI
Questionnaire sur les émotions liées au traumatisme.....	CIX
Borderline Personality Inventory (BPI)	CXI
Description de l'événement traumatique.....	CXIII
Sensations corporelles	CXIV
Questionnaire pour le médecin.....	CXV
Questionnaire pour l'infirmier, première séance.....	CXVII
Questionnaire pour l'infirmier, séances 2-6.....	CXVIII
Dose de la médication	CXIX

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre IV

Table 1. The influence of predictors on PTSD clinical improvement 120

Table 2. Clinical Improvement in health domains other than PTSD symptoms..... 121

Appendice C

Tableau 3. Variabilité de possibles prédicteurs de l'amélioration du TSPT.....XXIV

LISTE DES FIGURES

Chapitre III

Figure 1. Mean symptomatic improvement as a function of treatment and at follow-up among 28 individuals suffering from longstanding PTSD (Study 1). 89

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ANOVA	Analysis of variance
BDI	Beck Depression Inventory
BPD	Borderline personality disorder
BPI	Borderline Personality Inventory
CAPS	Clinician-Administered PTSD Scale
CBT	Cognitive-behavioral therapy
DES-II	Dissociative Experience Scale
DES-IV	Differential Emotions Scale
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV)
EMDR	Eye movement desensitization and reprocessing
GAD	Generalized anxiety disorder
LA	Long-acting dose
MCT	Mémoire à court-terme
MDD	Major depressive disorder
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MLT	Mémoire à long-terme
OCD	Obsessive-compulsive disorder
PCL	PTSD Checklist
PD	Panic disorder
PTSD	Post-traumatic stress disorder
RC	Réponse conditionnelle
SA	Short-acting dose
SC	Stimulus conditionnel
SD	Standard deviation

SI	Stimulus inconditionnel
TCC	Thérapie cognitive-comportementale
TSPT	Trouble de stress post-traumatique
UN	United Nations
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

REMERCIEMENTS

La thèse est un long parcours plein d'écueils et d'accomplissements, où l'aide des autres est importante pour ne pas se perdre, pour avancer, encore, encore, et atteindre enfin cette rive éloignée.

Je n'aurais pu arriver à terme sans l'apport inestimable de mon directeur de thèse, Alain Brunet. Alain, je te remercie pour ton aide, ton intérêt, tes savants conseils, tes réflexions enrichissantes. Je crois que la réussite d'un étudiant est aussi, d'une certaine façon, celle de son directeur de thèse.

J'aimerais aussi remercier l'équipe de recherche du laboratoire, et tout particulièrement les personnes qui ont été impliquées de près aux résultats présentés dans cette thèse, Émilie Thomas, Abdelmadjid Azzoug, Nelson Azoulay, Jacques Tremblay. Un gros merci à mon bon ami d'enfance, Steven Sanche, pour m'avoir grandement aidé avec les statistiques.

Il me faut également remercier les Instituts de recherche en santé du Canada pour des bourses de maîtrise et de doctorat, un soutien financier qui m'aura permis de traverser les années pour enfin conclure le doctorat.

Je ne peux passer sous silence l'aide indirecte des gens de ma famille, ou plutôt leur amour inconditionnel, maman, Ayaz, Karima. Et mes neveux et nièces, pour leur amour et aussi leur humour, en particulier Samir, Malika, Sarha, Ian, Taliya. Pour répondre à votre question hebdomadaire, oui, c'est possible d'être aussi « vieux » et encore à l'école. Un merci tout spécial à Karine, merci de m'avoir soutenu tout ce

temps, de m'avoir accompagné dans les hauts et les bas du parcours doctoral, d'avoir été là pour moi. Merci pour tout.

Une page qui se tourne, un chapitre qui s'amorce.

« j'écrase une larme de rage impossible d'oublier impossible même dans le sommeil (...) combattant la bête noire du souvenir et de la honte le hibou aux pattes d'araignée collé dans un coin de la mémoire » (Énard, 2008)

CHAPITRE I

MISE EN CONTEXTE

Position du problème

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une psychopathologie présente dans l'ensemble des cultures. Il s'agit d'un trouble qui a d'importantes répercussions pour la victime et son entourage, et qui engendre des coûts élevés pour la société. Le traitement recommandé pour le TSPT est la thérapie cognitivo-comportementale d'exposition. Alors que cette psychothérapie fonctionne bien à court-terme avec une majorité de patients, les effets thérapeutiques tendent à se dissiper dans le cours du temps. Malgré le fait que 66% des patients ne souffrent plus du trouble au sortir de la thérapie, seulement un tiers des patients traités continuent de démontrer une amélioration clinique lors d'un suivi à long-terme (Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005). Il demeure à trouver de nouveaux traitements – ou à améliorer les traitements actuels – de façon à augmenter l'efficacité thérapeutique à long-terme pour l'ensemble des patients, ainsi qu'à traiter plus efficacement dans le court-terme ceux qui ne répondent pas aux traitements actuels. Par ailleurs, des développements récents dans le domaine de la mémoire ouvrent la voie vers de nouvelles possibilités de traitement. En effet, il existe une nouvelle théorie (sur la reconsolidation des souvenirs) qui évoque la possibilité d'atténuer l'intensité émotionnelle d'un souvenir de peur de façon permanente. Selon cette théorie, un souvenir devient sensible à la dégradation lorsqu'il est remémoré, et doit être ré-inscrit (reconsolidé) dans la mémoire pour être re-stabilisé. Il serait possible d'agir à l'intérieur de cette fenêtre d'instabilité du souvenir de façon à atténuer son intensité émotionnelle. Sur papier, la théorie de la reconsolidation pourrait servir dans le traitement du TSPT, un trouble causé à la base par un souvenir de peur trop intense. Une étude préliminaire a suggéré que le blocage de la reconsolidation pourrait diminuer les réactions psychophysiologiques à l'écoute du trauma, chez des

patients souffrant d'un TSPT (Brunet, Orr, Tremblay, Robertson, Nader, et al., 2008), sans toutefois évaluer le potentiel clinique de cette théorie. La présente thèse visera à combler ce vide au niveau de la recherche, à évaluer si la théorie de la reconsolidation des souvenirs représente une avenue possible pour le traitement du TSPT.

Le trouble de stress post-traumatique

Une personne peut développer un trouble de stress post-traumatique (TSPT) après avoir vécu, avoir été témoin ou exposée à un ou des événements traumatiques suscitant une peur intense, de l'impuissance ou de l'horreur (critères A1 et A2 du DSM-IV). Divers événements traumatiques peuvent conduire au développement d'un TSPT. Certains de ces événements sont de nature accidentelle ou involontaire (causés de façon non délibérée), tels qu'une catastrophe naturelle, un accident de voiture ou la mort inattendue d'un proche. D'autres événements traumatiques sont causés par main d'homme et impliquent la notion d'intention, tels que l'inceste, l'agression physique ou sexuelle, la torture, le combat en déploiement militaire, etc.

Une personne peut développer un TSPT à la suite d'une exposition à un ou des événements traumatiques. Le trouble se manifeste sous la forme d'une triade de symptômes caractéristiques, soit les critères B, C et D du DSM-IV. Les symptômes de reviviscence (critère B) consistent en un sentiment de revivre l'événement traumatique à l'état de veille ou dans les cauchemars. Les symptômes d'évitement et d'émoussement émotionnel (critère C) consistent en l'évitement de ce qui pourrait rappeler l'événement traumatique, ainsi que des symptômes d'émoussement émotionnel tels que la restriction de l'affect ou le sentiment de futur amputé. Les symptômes d'hyperactivité neurovégétative (critère D) réfèrent à des symptômes tels que l'insomnie ou l'hypervigilance. Un diagnostic de TSPT est établi lorsque la personne souffre d'au

moins un symptôme du critère B, trois symptômes du critère C, et deux symptômes du critère D, pendant un minimum d'un mois (critère E). Pour finir, il doit y avoir une souffrance importante ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère F; American Psychiatric Association, 2000). Veuillez vous référer à l'Annexe I pour le détail des critères diagnostics.

Prévalence et comorbidité

Diverses études ont montré que la prévalence à vie d'exposition à un événement traumatique serait élevée, avec des taux de 76.1% au Canada (Van Ameringen, Mancini, Patterson, & Boyle, 2008) et de 89.6% dans la population américaine (Breslau et al., 1998). Heureusement, la majorité des personnes ayant vécu un événement traumatique ne développeront pas de TSPT, étant donné la multiplicité des facteurs de risque dans l'étiologie du trouble (Van Ameringen, et al., 2008). Il est normal -voire attendu- de souffrir de certains symptômes de TSPT dans les jours et semaines suivant un événement traumatique, symptômes qui vont typiquement décroître graduellement pendant les premières semaines (Yehuda, 2002). Chez un sous-groupe de personnes, le cours normal de « digestion » du traumatisme n'aura pas lieu, et il y aura éventuellement développement d'un TSPT (Brillon, 2010; Van Ameringen et al., 2008; Yehuda, 2002).

Le risque conditionnel de développer un TSPT à la suite de l'exposition à un événement traumatique serait de 9.2% selon des études américaines (Breslau, et al., 1998). Les femmes seraient plus à risque que les hommes, puisque de 9.2% à 13% des femmes ayant vécu un événement traumatique développeraient dans leur vie un TSPT, contrairement à 6.2% des hommes (Breslau, et al., 1998). D'autres études ont plutôt évalué la prévalence à vie du TSPT, c'est-à-dire dans la population en général, en combinant les personnes exposées et non exposées à un événement traumatique. Selon

des études occidentales en Europe et en Amérique du Nord, le taux de TSPT à vie varierait de 1.9% à 6.8% (Alonso, et al., 2004; Kessler et al., 2005a), mais serait plus élevé au Canada, à 9.2% (Van Ameringen, et al., 2008). En Occident, le taux de TSPT actuel (12 derniers mois) varierait de 0.9% à 3.5% (Alonso et al., 2004; Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005b), alors que la prévalence actuelle (dans le dernier mois) serait de 2.4% au Canada (Van Ameringen, et al., 2008). Il faut noter que des différences méthodologiques, notamment au niveau des instruments de mesure utilisés pour les diagnostics et du type d'entrevue (téléphonique ou en face à face), peuvent expliquer ces divergences de prévalence entre pays occidentaux (Boyer, Guay, & Marchand, 2006).

Le TSPT est non seulement un trouble assez prévalent dans la population, mais il est aussi typiquement accompagné d'autres problématiques de santé mentale. Par exemple, 60% des patients ayant reçu un diagnostic de TSPT vont développer dans l'année un autre trouble de l'Axe I (Boyer, et al., 2006). Parmi les troubles les plus comorbides, le trouble dépressif majeur serait présent à 35.2%-74% chez les patients souffrant d'un TSPT, les troubles d'abus/dépendance d'alcool ou de drogues à 22.3%-41.8%, et le trouble de personnalité limite à 24.2% (Pagura et al., 2010; Pietrzak, Goldstein, Southwick, & Grant, 2011; Van Ameringen, et al., 2008). D'autres troubles seraient aussi fréquemment associés, tels que le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble d'anxiété généralisée, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, et la phobie sociale (Boyer, et al., 2006; Kessler et al., 2005b; Pietrzak, et al., 2011).

Traitements

Étant donné la forte prévalence du TSPT dans la population et les répercussions cliniques en termes de souffrance et d'altération du fonctionnement, les cliniciens et

chercheurs se sont penchés sur la question du traitement du TSPT. Les recherches conduites jusqu'à présent ont démontré l'efficacité de certains traitements, quant à la diminution des symptômes de TSPT.

Les psychothérapies visant à aborder le récit des événements traumatiques se sont avérées les plus validées empiriquement et constituent désormais les thérapies recommandées pour le TSPT (Bisson, 2010; Bisson et al., 2007). De celles-ci, la thérapie cognitivo-comportementale d'exposition est la technique psychothérapique de choix pour le TSPT, puisqu'il s'agit de la thérapie la plus validée empiriquement pour le TSPT, avec des tailles d'effet (d de Cohen) pré-post traitement de 1.57 (Bisson, et al., 2007; Bradley, et al., 2005; Foa, Hembree, & Rothbaum, 2007). Les patients qui complètent une thérapie d'exposition s'améliorent en moyenne de 52.6% au post-traitement sur les symptômes de TSPT (Bradley, et al., 2005). Il s'agit d'une thérapie en 10-12 séances de 90 minutes (Foa et al., 2007). Ce traitement se compose des éléments suivants: de la psychoéducation sur le TSPT, de l'apprentissage de la respiration diaphragmatique, de l'exposition par imagination, de l'exposition in vivo, ainsi que des devoirs à la maison. L'exposition par imagination consiste en la narration détaillée du déroulement de l'événement traumatique, les yeux fermés, à plusieurs reprises pendant 30-60 minutes. Après la narration de l'événement, le thérapeute effectue un *processing* des cognitions et émotions de l'événement pendant 15-20 minutes, incluant de la restructuration cognitive. À chaque semaine, la séance d'exposition par imagination est enregistrée, puis réécoutée quotidiennement en devoir à la maison. Également, le thérapeute aura établi au départ une liste hiérarchisée de situations évitées, en incluant non seulement les situations évitées par anxiété, mais aussi les activités qui sont moins pratiquées en raison d'une perte d'intérêt ou d'un détachement relationnel. À chaque

séance, pendant environ 15 minutes, il y a identification sur la liste hiérarchisée de certaines situations évitées et pour lesquelles il y aura à effectuer une exposition en devoir à la maison (exposition in vivo). La dernière séance vise à solidifier les gains acquis durant le traitement (Foa et al., 2007).

Les thérapies EMDR (*eye movement desensitization and reprocessing*) sont aussi recommandées pour le TSPT, elles ont des tailles d'effet pré-post traitement de 1.43 (Bradley, et al., 2005), bien qu'il y ait eu moins d'études d'efficacité en comparaison avec les thérapies d'exposition (Bisson, et al., 2007). Les patients qui complètent une thérapie EMDR montrent une réduction moyenne des symptômes de TSPT de 60.4% au post-traitement (Bradley, et al., 2005). Pour ce qui est des thérapies psychodynamiques, alors qu'un grand nombre d'études de cas suggère leur efficacité, on retrouve très peu d'études d'efficacité contrôlée avec randomisation. Il ne manquerait qu'une étude d'efficacité contrôlée avec randomisation pour qu'elle soit aussi recommandée en première ligne pour le TSPT (Foa, Keane, Friedman, & Cohen, 2008; Wittmann, Lindy, Marmar, Kudler, & Brett, 2009).

Bref, ces thérapies visant un travail d'exploration des événements traumatiques (*trauma-focused psychological treatments*) paraissent plus efficaces que les autres thérapies davantage concernées par l'élaboration d'aspects présents ou passés autres que les événements traumatiques, telles que les thérapies de soutien (Bisson, et al., 2007). Dans ces thérapies validées empiriquement, 67% des patients qui *complètent* le traitement ne souffrent plus du TSPT au post-traitement (Bradley, et al., 2005). Cependant, les gains thérapeutiques ne demeurent pas toujours stables dans le temps et ne peuvent s'appliquer à l'ensemble des patients. Malgré leurs qualités, ces thérapies

ainsi que les études cliniques publiées souffrent d'une suite d'inconvénients majeurs qui posent problème dans le bureau du psychologue.

Tout d'abord, environ 30% des patients souffrant d'un TSPT sont exclus des essais cliniques, principalement en raison de la comorbidité (Bradley, et al., 2005). Il est permis de se questionner sur la généralisabilité des résultats aux patients dans la communauté, puisque les patients souffrant d'un TSPT souffrent fréquemment de troubles comorbides (Boyer, et al., 2006; Pietrzak, et al., 2011). Ensuite, dans la thérapie recommandée pour le TSPT (TCC d'exposition), on retrouve des taux élevés d'attrition, alors que de 24% à 30% des patients abandonnent le traitement en cours de route (Bisson, et al., 2007; Bradley, et al., 2005), ce qui suggère que ce traitement serait parfois difficile à tolérer. En combinant les taux d'abandon du traitement et d'absence de réponse positive au traitement, on obtient un résultat problématique : jusqu'à 50% des patients souffrant d'un TSPT ne bénéficieraient pas de la TCC (Kar, 2011). Pour finir, bien que la TCC d'exposition paraisse efficace à court-terme auprès d'au moins 50% des patients, elle perd de son efficacité avec le passage du temps. En effet, seulement un tiers des patients démontre une amélioration cliniquement significative à long terme (Bradley, et al., 2005).

Il s'agit d'un traitement qui repose en partie sur l'extinction du souvenir de peur. L'extinction est un nouvel apprentissage qui se superpose dans le cerveau aux anciens apprentissages de peur (Quirk, 2002). En d'autres termes, l'ancien souvenir de peur demeure présent dans le cerveau, bien qu'inhibé par le nouvel apprentissage dans lequel la personne a réalisé qu'il n'y a plus de danger et qu'elle se trouve en sécurité. Cet ancien souvenir de peur ayant fait l'objet d'extinction dans le bureau du psychologue est ainsi toujours présent, et susceptible de ressurgir spontanément avec le passage du temps

ou dans un autre contexte (Rescorla, 2004). C'est ce qui paraît poser problème dans les études où l'efficacité à long terme de la TCC d'exposition a été limitée.

Quant aux traitements pharmacologiques, ils ont un effet limité : les inhibiteurs de recapture de sérotonine sont les antidépresseurs les plus employés pour le TSPT, malgré qu'il n'y ait pas de démonstration empirique ayant clairement établi leur efficacité, sauf dans le cas du Paxil (Bisson, 2010). De plus, les tailles d'effet différentielles des différentes médications sont rarement supérieures à $d = .5$ en comparaison avec un placebo (NICE, 2005). Selon des lignes directrices pour le traitement du TSPT proposées par l'institut national en Angleterre, les traitements pharmacologiques ne devraient pas être considérés comme des traitements de première ligne pour le TSPT, puisqu'ils seraient moins efficaces que les traitements psychologiques visant l'exploration d'événements traumatiques tels que la TCC d'exposition et l'EMDR (NICE, 2005).

Bref, de nouveaux traitements seraient utiles et profitables dans le domaine du TSPT, surtout pour les patients qui peuvent difficilement être traités avec les psychothérapies et traitements pharmacologiques actuels.

Systèmes de mémoire

Un survol des systèmes de mémoire est nécessaire dans le cadre de la présente thèse. Loin d'être une seule entité homogène, on considère que la mémoire est constituée de composantes distinctes associées à diverses parties du cerveau (Squire & Zola, 1996). Tout d'abord, il y a une distinction à faire entre la mémoire à court-terme (MCT) et la mémoire à long-terme (MLT). La MCT est un système qui permettrait de contenir de l'information pendant une courte période de temps (jusqu'à quelques heures), alors que la MLT contiendrait l'information à long terme. D'autres chercheurs jugent la théorie de

la MCT incomplète et introduisent le concept de mémoire de travail, un concept qui inclurait l'encodage à court-terme de souvenirs, mais ajouterait la manipulation d'informations nécessaires à diverses activités cognitives telles que la résolution de problèmes (Baddeley, 1986; LaVoie & Cobia, 2007).

Quant à elle, la MLT est divisée en deux branches, la mémoire déclarative (explicite) et la mémoire non-déclarative (implicite). La mémoire déclarative est l'ensemble des systèmes de mémoire qui permettent la consolidation et la récupération de souvenirs davantage conscients, explicites; cette mémoire contient les souvenirs épisodiques (autobiographiques) et sémantiques (LaVoie & Cobia, 2007). La mémoire épisodique permet le rappel détaillé des expériences personnelles et événements de vie, c'est-à-dire le rappel de ce qui s'est produit à un certain endroit et à un moment particulier, incluant de l'information sur les états internes (cognitions, émotions) de la personne lors de l'événement (LaVoie & Cobia, 2007; Tulving, 2001). La mémoire sémantique contient des faits et connaissances sur le monde, ainsi que le langage (LaVoie & Cobia, 2007).

La mémoire non-déclarative est implicite, inconsciente, et comprend la mémoire procédurale, le système de représentation perceptive, et la mémoire émotionnelle (aussi nommée mémoire du conditionnement classique). La mémoire procédurale contient les algorithmes, règles et actions de diverses habiletés cognitives ou motrices (LaVoie & Cobia, 2007), elle permet de réaliser des activités ou opérations mentales qui peuvent difficilement être décrites verbalement, comme par exemple le fait de monter à bicyclette. Le système de représentation perceptive (aussi nommé *priming*) permet d'identifier plus facilement ou rapidement des objets déjà rencontrés, à l'aide des caractéristiques perceptuelles des objets. La mémoire émotionnelle est fréquemment

étudiée à l'aide du conditionnement classique (Squire & Zola, 1996), elle concerne entre autres les souvenirs d'événements menaçants ou qui suscitent la peur, et permet de reconnaître et de réagir de façon appropriée aux dangers dans l'environnement (LeDoux, 1996).

Il existe diverses théories sur le lien entre la MCT (ou mémoire de travail) et la MLT. Dans les paradigmes sur la mémoire à long-terme employés dans le cadre de cette thèse (théories de la consolidation et de la reconsolidation, voir ci-bas pour une description détaillée), on considère généralement que l'information doit passer de la MCT vers la MLT afin d'être inscrite dans le cerveau (McGaugh, 2000; Nader, 2000). Il s'agit donc du point de vue qui sera abordé dans cette thèse, en accord avec le corpus théorique sur la consolidation et la reconsolidation.

Il est toutefois important de noter la présence d'autres théories sur le lien MCT-MLT qui se sont développées dans les dernières années. Tout d'abord, certains chercheurs avancent que le passage de la MCT vers la MLT ne serait pas uniquement sériel, mais également parallèle. Selon un processus sériel, l'information en provenance du système sensoriel devrait passer par la MCT avant que d'arriver en MLT. Un processus parallèle impliquerait que l'information ne passerait pas nécessairement par la MCT, i.e. que la MCT et MLT seraient activés de façon parallèle et que l'information pourrait passer directement du système sensoriel à la MLT. Il est possible qu'on retrouve une combinaison des processus sériels et parallèles dans la consolidation, donc que l'information ne doive pas nécessairement passer par la MCT (Eichenbaum, 1997). Ensuite, des modèles théoriques contemporains vont jusqu'à remettre en question cette conceptualisation en « boîtes » de la MCT et de la MLT, en rejetant l'hypothèse que la MCT et la MLT soient des systèmes distincts (i.e. en postulant des réseaux neuronaux

communs) (Jonides, Lewis, Nee, Lustig, Berman, & Moore, 2008). Selon de tels modèles, la MCT consisterait en une focalisation de l'attention sur un contenu de la MLT (ou des perceptions) et en l'activation de réseaux neuronaux communs (à la MLT ou au système perceptif) (Jonides et al., 2008). Bien qu'intéressantes, ces récentes théories sur l'activation de réseaux neuronaux communs n'ont pas encore été intégrées aux paradigmes de la consolidation et de la reconsolidation, et un tel objectif d'intégration serait au-delà des objectifs de la présente thèse.

Modèles étiologiques

On retrouve plusieurs modèles conceptuels sur le développement et la chronicisation du TSPT (voir notamment Brillon (2010) pour une revue plus détaillée). Un de ces modèles est particulièrement d'intérêt pour nous, en ce qu'il postule une défaillance du système de la mémoire à la base de la symptomatologie post-traumatique (Pitman, 1989). Selon ce modèle étiologique du TSPT, un événement psychologiquement traumatique sur-stimule la sécrétion d'hormones endogènes de stress, telles que l'adrénaline et la noradrénaline, qui en retour sur-consolident le souvenir de l'événement traumatique. Cela produit un souvenir excessivement vif et persistant, sur-consolidé, particulièrement saillant dans la mémoire et aisément réactivé. De plus, des stimuli neutres présents au moment de l'événement traumatique deviennent par conditionnement classique des stimuli conditionnés et acquièrent la capacité à réactiver l'événement traumatique et à produire également de l'anxiété. Chaque réactivation ultérieure de l'événement traumatique, que ce soit de manière interne (par le retour dans la conscience du souvenir traumatique) ou de manière externe (un stimulus conditionné servant d'indice de rappel pour le souvenir traumatique), provoquera de nouveau la production d'hormones de stress qui augmenteront encore la force du

souvenir traumatique. Il y aura formation d'un cycle continu de sur-consolidation du souvenir, dans lequel il y aura : réactivation du souvenir traumatique – synthèse d'hormones de stress – augmentation de la force du souvenir ou de la réponse conditionnée – augmentation de la probabilité de réactivation du souvenir. C'est la présence d'un tel cycle de sur-consolidation du souvenir traumatique qui mènerait au développement et à la chronicisation du TSPT (Pitman, 1989).

Selon ce modèle théorique, le souvenir sur-consolidé à la base de la symptomatologie post-traumatique impliquerait l'amygdale. En effet, des recherches indiquent que les hormones de stress ont un effet modulateur sur la mémoire à travers des processus noradrénergiques dans l'amygdale, i.e. que ces hormones agissent sur l'amygdale – le siège présumé de la mémoire émotionnelle – pour augmenter la force du souvenir qui sera consolidé (McGaugh, 2004).

Dans le cas du TSPT, le souvenir traumatique se trouverait étendu dans le cerveau en un réseau neuronal complexe, impliquant notamment la mémoire épisodique et la mémoire émotionnelle. Par contre, ce serait la mémoire émotionnelle (l'amygdale) qui poserait davantage problème dans le TSPT, causant l'anxiété intense et le dysfonctionnement de l'individu (Debiec, Bush, & LeDoux, 2011; Mahan & Ressler, Sous presse). L'amygdale serait suractivée, alors que l'hippocampe et le cortex pré-frontal seraient sous-activés et ne seraient plus en mesure d'inhiber l'amygdale, causant ainsi un dysfonctionnement de la régulation émotionnelle dans le TSPT (Mahan & Ressler, Sous presse). C'est peut-être aussi ce qui expliquerait l'efficacité des thérapies d'exposition, du moins en partie : le processus d'exposition vise l'extinction de la peur, ce qui agirait sur l'amygdale de façon à inhiber la réponse de peur (Hartley & Phelps,

2010; Tamminga, 2006). Par contre, tel que mentionné ci-haut, une difficulté inhérente au processus d'extinction est que l'ancien souvenir de peur demeure présent, bien qu'inhibé, et peut refaire surface éventuellement. C'est ce qui expliquerait que l'efficacité soit moins élevée à long terme dans les thérapies TCC pour le TSPT.

Consolidation, reconsolidation

Des découvertes récentes dans le domaine de la mémoire permettent d'entrevoir un changement de paradigme sur l'état des souvenirs en MLT et de nouvelles possibilités de traitement du TSPT. Depuis plus de 100 ans, nous savons que les nouveaux souvenirs sont initialement fragiles (Muller & Pilzecker, 1900), et qu'ils peuvent alors être soit encodés dans la mémoire à long terme, modifiés, ou encore oubliés. Pour s'inscrire dans la mémoire à long terme, ils doivent être encodés, un processus connu sous le nom de *consolidation* des souvenirs (McGaugh, 2000). Une fois consolidés, les souvenirs étaient jusqu'à tout récemment réputés être permanents.

Cependant, ce paradigme de la consolidation est désormais contesté, depuis que des chercheurs ont découvert l'existence de la *reconsolidation* des souvenirs, tout d'abord chez les animaux (Nader, Schafe, & Le Doux, 2000; Przybylski & Sara, 1997) et plus récemment chez les humains (Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009). Cette théorie de la reconsolidation pourrait bien représenter un nouveau paradigme sur l'état des souvenirs en MLT. Selon cette théorie, un souvenir déjà consolidé qui est remémoré ne demeurera pas figé (comme dans la théorie de la consolidation), il vivra plutôt l'un des trois destins suivants : il pourra être ré-encodé dans la mémoire à long terme, modifié, ou encore atténué. Il devra être subséquentement re-consolidé afin de persister dans la mémoire à long terme. Il serait ainsi possible d'agir sur un ancien souvenir en

atténuant son intensité (théorie de la reconsolidation), de la même façon que pour un nouveau souvenir (théorie de la consolidation). Ainsi, le blocage de la reconsolidation des souvenirs traumatiques pourrait être une avenue intéressante dans le traitement du TSPT.

Propranolol

Il est nécessaire que de prendre un espace afin de décrire le fonctionnement d'un médicament, avant que de poursuivre plus avant la description du contexte théorique de la thèse. Le propranolol (*Inderal* ©) est un bêtabloquant, un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques qui a été développé dans les années 60. Le propranolol, qui permet de diminuer l'activité sympathique lorsqu'elle est trop élevée, est généralement prescrit pour l'hypertension, mais aussi pour les migraines, l'anxiété, la tachycardie, l'arythmie cardiaque, les tremblements, certains troubles thyroïdiens, etc. (Hoffman, 2001; Marino, Dey, Garg, Jallad, Dorick, Martinez, et al., 1987).

Il s'agit d'un médicament bien connu et sécuritaire, et dont les effets secondaires sont peu nombreux (Muller, Mottweiler, & Bublak, 2005). Les troubles gastro-intestinaux sont les effets secondaires les plus fréquents (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). D'autres effets secondaires moins fréquents peuvent être présents, tel que la froideur des extrémités, des troubles du sommeil, des étourdissements, de la fatigue (Canadian Pharmacists Association, 2008). Une insuffisance cardiaque congestive et des bronchospasmes sont les effets secondaires graves les plus fréquents. Certaines conditions médicales contre-indiquent l'emploi du propranolol, comme par exemple d'avoir une basse pression artérielle ou un faible

rythme cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive, un trouble du rythme cardiaque ou bloc cardiaque, du diabète, des bronchites chroniques, de l'emphysème, de l'asthme chronique (Canadian Pharmacists Association, 2008).

Le propranolol existe sous forme de capsules orales à libération immédiate et à libération prolongée. Le propranolol à libération prolongée a une demi-vie de 10-12 heures et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 heures, le propranolol à libération immédiate a une demi-vie de 3-6 heures et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1-3 heures (Canadian Pharmacists Association, 2008). Une proportion du médicament est métabolisée à la suite du premier passage hépatique, et 30-40% du médicament demeure biodisponible (Hurlemann, Walter, Rehme, Kukolja, Santoro, Schmidt, et al., 2010). Le médicament est complètement éliminé de l'organisme en 48 heures (Canadian Pharmacists Association, 2008).

Comme le propranolol est liposoluble, une fois dans le système sanguin il traversera la barrière hémato-encéphalique du cerveau afin d'agir au niveau neuronal, en plus d'agir également sur des organes au niveau périphérique (le cœur, les poumons, etc.). Les récepteurs β -adrénergiques (situés au niveau synaptique des cellules) sont les sites de liaison des hormones de stress, l'adrénaline et la noradrénaline. En bloquant l'accès à ces récepteurs, le propranolol entre en compétition avec l'adrénaline et la noradrénaline, diminuant ainsi l'effet de ces hormones sur l'organisme (au niveau du cerveau et du système périphérique) (Hurlemann et al., 2010; Marino et al., 1987; Muller et al., 2005).

Consolidation, reconsolidation et TSPT

On retrouve quelques études qui ont employé le paradigme de la consolidation auprès d'individus qui venaient de vivre un événement traumatique, dans le cadre d'un traitement préventif du TSPT. L'administration de propranolol pendant plus ou moins deux semaines a paru bloquer la consolidation dans deux études, puisque les individus démontraient moins de symptômes de TSPT (Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003) et moins de symptômes psychophysiologiques à l'écoute de l'événement traumatique (Pitman, et al., 2002), en comparaison avec des groupes contrôle. Aussi, les sujets ayant reçu le propranolol avaient moins de chance d'obtenir éventuellement un diagnostic de TSPT, comparé à un groupe contrôle (Vaiva, et al., 2003). Deux autres études ont cependant rapporté des résultats négatifs, i.e. qu'il y avait une absence de différence entre les groupes propranolol et placebo (McGhee et al., 2009; Stein, Kerridge, Dimsdale, & Hoyt, 2007). Il faut noter que ces études comportaient des limites méthodologiques majeures. Dans l'une des études (Stein, et al., 2007), une partie importante des participants n'avaient pas vécu d'événement traumatique selon les critères A1 et A2 du DSM-IV et ne peuvent être considérés à risque de développer un TSPT. Dans l'autre étude, les individus du groupe propranolol avaient des blessures physiques plus importantes (McGhee, et al., 2009), ce qui suggère une plus grande sévérité des événements traumatiques pour ce groupe. Également, les auteurs n'ont pas tenu compte du temps écoulé depuis l'événement traumatique (McGhee, et al., 2009); pourtant, dans un paradigme de la consolidation des souvenirs, on ne peut bloquer la consolidation au-delà d'une courte fenêtre temporelle.

Bien que d'autres recherches soient nécessaires à la réplication des résultats positifs, ces études suggèrent qu'un traitement préventif avec le propranolol diminuerait

les risques de développer un TSPT. Ces études sont néanmoins limitées : fondées sur le blocage de la consolidation des souvenirs traumatiques, elles ne pourraient s'appliquer à une population traumatisée dont le souvenir est déjà consolidé depuis longtemps.

Les découvertes récentes à propos de la reconsolidation des souvenirs pourraient permettre une transposition des recherches de la consolidation vers la reconsolidation des souvenirs. Selon cette théorie, un souvenir consolidé qui est remémoré devrait passer à nouveau à travers une cascade moléculaire impliquant les récepteurs β -adrénergiques (Przybylski, Roulet, & Sara, 1999); il est donc possible que le propranolol ait également un effet inhibiteur sur le processus de reconsolidation de souvenirs anciens et traumatiques.

Des études ont été publiées récemment à ce sujet. Il y a notamment eu une étude d'importance, effectuée auprès d'individus normaux, qui a su montrer le potentiel clinique du blocage de la reconsolidation. Dans cette étude, les auteurs ont tout d'abord effectué un conditionnement classique de peur, en appariant des chocs électriques (stimulus inconditionnel : SI) inconfortables mais non douloureux avec des images d'araignées (stimulus conditionnel : SC) (Kindt, et al., 2009). Le second jour, alors que le souvenir était réputé être consolidé, il y avait remémoration du souvenir (présentation du SC), en combinaison avec la prise de propranolol ou de placebo. Lorsqu'évalués au troisième jour, les individus du groupe propranolol réagissaient significativement moins que ceux du groupe placebo lorsqu'on leur présentait le SC. Selon les auteurs, la remémoration du souvenir sous l'action du propranolol avait permis de bloquer la reconsolidation du souvenir de peur, possiblement au niveau de l'amygdale, et sans affecter le souvenir conscient (la mémoire déclarative) du pairage SI-SC (Kindt, et al.,

2009). Lors d'une étude ultérieure, les auteurs ont répliqué ces résultats et ont ajouté que l'atténuation de la peur demeurerait stable lors d'un suivi à un mois (Soeter & Kindt, 2010). Ces études suggèrent que le blocage de la reconsolidation pourrait atténuer l'intensité d'un souvenir de peur. Le potentiel clinique d'une telle approche est intéressant pour les troubles psychologiques causés par un souvenir émotionnel trop intense, tel que le TSPT.

Récemment, Brunet et al. (2008) ont réalisé la première étude sur la possibilité d'atténuer un souvenir traumatique à l'aide de la reconsolidation des souvenirs. Dans cette étude d'efficacité contrôlée menée à double insu, ils ont recruté 19 patients souffrant d'un TSPT chronique depuis plusieurs années et ont formé 2 groupes, placebo et propranolol. En une seule séance, les sujets racontaient leur trauma (réactivation du souvenir traumatique), puis recevaient soit une capsule placebo, ou de propranolol (pour bloquer la reconsolidation du souvenir réactivé). Une semaine après, en comparaison avec le groupe placebo, les sujets du groupe propranolol avaient une activation physiologique moindre lorsqu'ils se remémoraient leur trauma (Brunet, et al., 2008), l'activation physiologique étant une mesure objective des symptômes du TSPT (Orr, Metzger, & Pitman, 2002). Les résultats se sont avérés fort prometteurs, avec des tailles d'effet (d de Cohen) élevées et supérieures à un.

Cette étude est la première à suggérer que le blocage de la reconsolidation pourrait aider au traitement du TSPT. Elle a néanmoins souffert de limites importantes, puisqu'il n'y avait qu'une seule séance de traitement, ainsi qu'une faible taille échantillonnale. Par conséquent, certains résultats n'ont pas atteint le seuil de signification, comme par exemple la différence entre les groupes traitement et contrôle

quant aux symptômes de TSPT (Brunet, et al., 2008). Surtout, on ne sait pas jusqu'à quel point cette approche pourrait être efficace dans le traitement complet du TSPT, puisqu'il n'y a eu qu'une seule séance. Finalement, il a été impossible d'analyser les données du suivi à long terme en raison de la faible taille échantillonnale.

Mécanisme d'action du propranolol dans la reconsolidation

Quel est le fonctionnement du propranolol dans ces études sur la consolidation et la reconsolidation? Tout d'abord, un grand nombre d'études chez l'animal et l'humain ont montré que les hormones de stress augmentaient la force des souvenirs émotionnels via l'activation des récepteurs β -adrénergiques de l'amygdale (Debiec, Busch & LeDoux, 2011; McGaugh, 2000; Nader et al., 2000). D'autres études ont montré que le propranolol agirait sur différentes régions du cerveau (incluant l'hippocampe), mais qu'il diminuerait l'intensité des souvenirs émotionnels en agissant principalement au niveau des récepteurs β -adrénergiques de l'amygdale (e.g., Debiec et al., 2011). Tout d'abord, une étude chez l'humain a montré que seuls les effets centraux (sur le cerveau) du propranolol expliquaient le blocage de la consolidation de souvenirs émotionnels, car un bêtabloquant n'ayant que des effets périphériques, le nadolol, n'avait aucun impact sur la consolidation (van Stegeren, Everaerd, Cahill, McGaugh, & Gooren, 1998). D'autres études avec des sujets normaux ont montré que le propranolol agissait plus précisément au niveau de l'amygdale. Dans une étude, le propranolol a diminué la réactivité de l'amygdale lors de la présentation d'expressions faciales émotionnelles, en comparaison avec un placebo (Hurlemann et al., 2010). Dans une autre étude, le propranolol a bloqué la consolidation de souvenirs émotionnels, l'amygdale étant encore

une fois moins activée sous propranolol que sous placebo (van Stegeren, Goekoop, Everaerd, Scheltens, Barkhof, Kuijer, et al., 2005).

Malgré ces études, le fonctionnement précis du propranolol dans le blocage de la consolidation et la reconsolidation n'est pas encore entièrement compris (Marin, Hupbach, Maheu, Nader, & Lupien, 2011). À ce jour, l'hypothèse la plus plausible du rôle du propranolol dans le blocage de la consolidation et reconsolidation des souvenirs est la suivante : en bloquant l'accès aux récepteurs β -adrénergiques dans l'amygdale, la cascade moléculaire causée par l'adrénaline et la noradrénaline serait bloquée, empêchant ainsi la synthèse de protéine nécessaire à la formation (consolidation) ou au maintien (reconsolidation) du souvenir émotionnel dans la MLT, et ce au niveau de l'amygdale (Debiec et al., 2011; Kindt et al., 2009; Soeter & Kindt, 2010). Dans la reconsolidation, ça implique que le propranolol atténuerait le souvenir émotionnel au niveau de l'amygdale, et épargnerait probablement la mémoire déclarative (Debiec et al., 2011; Soeter & Kindt, 2010), bien que d'autres études soient nécessaires afin de démontrer avec certitude que le propranolol ne bloque pas aussi la reconsolidation au niveau de l'hippocampe (mémoire déclarative).

Objectifs de la thèse

En raison de cet état des choses dans les recherches actuelles, la présente thèse visera à répondre à la question suivante : le blocage de la reconsolidation des souvenirs représente-t-il une avenue possible dans le traitement du TSPT? Les objectifs de la thèse sont 1) de faire le point sur l'état des connaissances dans la théorie de la reconsolidation des souvenirs, et 2) d'évaluer empiriquement l'efficacité d'un nouveau traitement pour le TSPT développé à partir des prémisses de cette théorie.

En ce qui a trait au développement du traitement et à l'évaluation de son efficacité, nous poursuivrons l'étude de Brunet et al. (2008) en comblant ses limites méthodologiques, i.e. en augmentant le nombre de séances de traitement ainsi que la taille échantillonnale. Nous nous attarderons à évaluer l'efficacité du traitement, plutôt que d'évaluer comment le traitement fonctionne. Autrement dit, bien que le protocole de traitement soit fondé sur la théorie de la reconsolidation, nous n'apporterons pas de preuve scientifique à savoir si les changements mesurés sont réellement causés par un blocage de la reconsolidation.

Cette partie empirique de la thèse consiste en un essai ouvert, une étude longitudinale avec une évaluation pré-traitement, six séances de traitement, ainsi que des évaluations post-traitement et lors d'un suivi à trois mois. Les séances de traitement comportent de courtes séances (10-20 minutes) de remémoration de l'événement traumatique, en combinaison avec l'administration de propranolol.

Si nous employons le propranolol comme médicament, c'est d'abord pour s'inscrire en continuité avec les études précédentes chez l'humain sur le blocage de la consolidation (e.g., Cahill et al., 1994; van Stegeren et al., 2005) et de la reconsolidation (e.g., Kindt et al., 2009; Soeter & Kindt, 2010), effectuées à la fois auprès de sujets normaux (e.g., Cahill et al., 1994; Kindt et al., 2009) et de patients souffrant d'un TSPT (Brunet et al., 2008). Comme la recherche sur le domaine en est seulement à ses balbutiements, l'essai d'un autre médicament serait précoce. Les doses employées sont d'une part basées sur ces études précédentes, d'autre part elles se situent sous les normes maximales prescrites (Canadian Pharmacists Association, 2008), ce qui facilite l'approbation éthique. En fonction de la dose de propranolol à libération immédiate (40

mg en moyenne, relatif au poids), le pic de concentration maximale du propranolol sera d'environ 25 ng/ml et devrait s'observer deux heures après son administration (Marino et al., 1987). L'addition de 60-80 mg (en moyenne, et relatif au poids) de propranolol à libération prolongée (Indéral-LA) ne devrait pas augmenter cette concentration de plus de 5 ng/ml (Marino et al., 1987), pour aboutir à une concentration totale ne dépassant pas environ 30 ng/ml, ce qui reste dans les taux thérapeutiques classiquement admis.

Les séances de remémoration du souvenir consistent à lire un compte-rendu préalablement écrit de l'événement traumatique et à élaborer brièvement sur l'événement (à l'intérieur d'un temps limité), de façon à revivre l'événement à un niveau émotionnel. Le thérapeute écoute cette lecture du compte-rendu traumatique, il encourage le patient à poursuivre la lecture lorsque nécessaire (lorsqu'il y a évitement du contenu traumatique), et il pose des questions ouvertes visant à explorer des parties de l'événement qui n'ont pas encore été racontées ou qui amènent toujours une détresse. Les interventions (questions ouvertes ou fermées) sont limitées, mais peuvent à titre d'exemple prendre la forme suivante : « que s'est-il passé par la suite? », « qu'avez-vous ressenti à ce moment? », « qu'éprouvez-vous en ce moment? », « y a-t-il d'autres parties de l'événement qui vous bouleversent encore? », « y a-t-il autre chose par rapport au déroulement de l'événement que nous n'avons pas encore abordé? », « y a-t-il d'autres souvenirs de l'événement qui vous sont revenus dernièrement? » etc. Le compte-rendu écrit est par la suite modifié afin d'inclure ces autres aspects de l'événement qui ont été verbalisés. La raison pour laquelle le thérapeute pose des questions et encourage la lecture de l'événement est double. Tout d'abord, ceci permet de diminuer l'évitement du contenu traumatique lors de la narration, un symptôme typique chez les personnes

traumatisées; nous croyons que l'évitement empêche la complète remémoration de l'événement, nuisant par conséquent au traitement à l'étude. La seconde raison est que ça permet d'aborder l'ensemble des parties de l'événement, incluant des parties qui auraient pu être partiellement oubliées, qui seraient considérées moins importantes par la personne, ou encore des parties associées à d'autres systèmes de la mémoire telles que des perceptions, sensations, émotions, etc. En effet, il est possible que le blocage de la reconsolidation soit plus efficace lorsque le souvenir est remémoré dans toute sa complexité, dans l'ensemble des systèmes de mémoire (épisode, procédurale, émotionnelle, etc.).

Structure de la thèse

Le prochain chapitre (Chapitre II) représente la partie théorique de la thèse, il s'intitule « Des clés pour la théorie de la reconsolidation des souvenirs ». Il s'agit d'une revue critique de la littérature sur la théorie de la reconsolidation, soumis à la revue *Psychologie canadienne* en décembre 2011. L'article vise à évaluer les preuves scientifiques de la démonstration de la théorie. On y retrouve l'identification de clés (ou critères) comportementaux qui permettent de définir la reconsolidation d'un point de vue comportemental, aidant à juger de la validité des études qui ont eu lieu dans le domaine. Il y a aussi une recension des résultats positifs et négatifs par rapport à la reconsolidation, ainsi qu'une tentative de soumettre à la critique ces résultats contradictoires, de façon à apporter un éclairage sur la validité de la théorie.

Le chapitre III consiste en un article empirique, intitulé « Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases PTSD Symptoms : Three Open-Label

Trials ». L'article a été publié en 2011 dans la revue *Journal of Clinical Psychopharmacology*. L'article porte sur un essai ouvert multi-sites (Montréal, Toulouse et Boston), avec des patients souffrant d'un TSPT chronique et suivis de façon longitudinale. Le traitement a été développé selon les prémisses de la théorie de la reconsolidation des souvenirs. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité du traitement à diminuer la sévérité des symptômes de TSPT, en comparaison avec le groupe contrôle.

Le chapitre IV comporte un article empirique, intitulé « Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol : An Examination of Clinical Predictors ». L'article a été publié en 2012 à la revue *European Journal of Psychotraumatology*. Cet article se veut une suite de l'article précédent et permet d'étudier plus avant ces résultats préalablement publiés. L'article inclut uniquement les patients de l'étude de Montréal, dans le cadre d'un essai ouvert avec des patients souffrant d'un TSPT chronique et suivis de façon longitudinale. L'objectif de l'article est double, soit 1) d'explorer si les patients s'améliorent dans des domaines de santé autres que la symptomatologie du TSPT, et 2) d'explorer si des facteurs psychologiques et sociodémographiques des patients influent sur l'efficacité du traitement.

Le chapitre V consiste en la discussion générale et conclusion de la thèse. Dans un premier temps, il y aura synthèse et interprétation des résultats des chapitres précédents. Par la suite, nous examinerons les hypothèses alternatives à l'amélioration clinique. Pour finir, nous aborderons des pistes de recherches futures.

Références

- Alonso, J., Angermeyer, M., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T., Bryson, H., et al. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(Suppl420), 21-27.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Baddeley, A. (1986). *Working Memory*. Oxford : Clarendon Press.
- Bisson, J. I. (2010). Post-traumatic stress disorder. *Clinical Evidence (Online)*, 02 : 1005.
- Bisson, J. I., Ehlers, A., Matthews, R., Pilling, S., Richards, D., & Turner, S. (2007). Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 190, 97-104.
- Boyer, R., Guay, S., & Marchand, A. (2006). Épidémiologie de l'état de stress post-traumatique. In S. Guay & A. Marchand (Eds.), *Les troubles liés aux événements traumatiques* (pp. 23-50). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.
- Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L. R., Davis, G. C., & Andreski, P. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 626-632.

- Brillon, P. (2010). *Comment aider les victimes souffrant de stress post-traumatique*. Montréal: Les Éditions Québecor.
- 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.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702-704.
- Canadian Pharmacists Association (2008). *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, Ottawa.
- Debiec, J., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2011). Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depression and Anxiety*, 28(3), 186-193.
- Eichenbaum, H. (1997). Memory: old questions, new perspectives. *Current Biology*, 7(1), R53-55.
- Foa, E. B., Hembree, E. A., & Rothbaum, B. O. (2007). *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences Therapist Guide*: Oxford University Press.
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2008). *Effective Treatments for PTSD: Practical Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. New York: The Guilford Press.
- Hartley, C. A., & Phelps, E. A. (2010). Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 136-146.

- Hoffman, B. B. (2001). Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. Tiré de J. G. Hardman & A. G. Gilman (Eds.), *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (pp. 215-268). New York: McGraw-Hill.
- Hurlemann, R., Walter, H., Rehme, A. K., Kukulja, J., Santoro, S. C., Schmidt, C., et al. (2010). Human amygdala reactivity is diminished by the beta-noradrenergic antagonist propranolol. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1839-1848.
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *The Annual Review of Psychology*, *59*, 193-224.
- Kar, N. (2011). Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *7*, 167-181.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005a). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 593-602.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005b). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 617-627.
- 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.

- LaVoie, D. J., & Cobia, D. J. (2007). Recollecting, recognizing, and other acts of remembering: an overview of human memory. *Journal of Neurologic Physical Therapy, 31*(3), 135-144.
- LeDoux, J. E. (1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster Paperbacks.
- Mahan, A. L., & Ressler, K. J. (Sous presse). Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neurosciences*.
- Marin, M. F., Hupbach, A., Maheu, F. S., Nader, K., & Lupien, S. J. (2011). Metyrapone administration reduces the strength of an emotional memory trace in a long-lasting manner. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 96*(8), E1221-1227.
- Marino, M. R., Dey, M., Garg, D. C., Jallad, N. S., Dorick, D. M., Martinez, J. J., et al. (1987). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-acting propranolol 60-mg capsules: A comparative evaluation. *Journal of Clinical Pharmacology, 27*(11), 885-891.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science, 287*(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience, 27*, 1-28.
- McGhee, L. L., Maani, C. V., Garza, T. H., Desocio, P. A., Gaylord, K. M., & Black, I. H. (2009). The Effect of Propranolol on Posttraumatic Stress Disorder in Burned Service Members. *Journal of Burn care & Research, 30*(1), 92-97.

- Muller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre von Gedächtnis. *Z. Psychology*, 1, 1-300.
- Muller, U., Mottweiler, E., & Bublak, P. (2005). Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 19(1), 21-28.
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726.
- NICE. (2005). *Post-traumatic stress disorder: The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care* (Vol. 26). London: Gaskell and the British Psychological Society.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., & Pitman, R. K. (2002). Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 271-293.
- Pagura, J., Stein, M. B., Bolton, J. M., Cox, B. J., Grant, B., & Sareen, J. (2010). Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1190-1198.
- Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M., & Grant, B. F. (2011). Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(3), 456-465.
- Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, 26(3), 221-223.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., et al. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51(2), 189-192.

- Przybylski, J., Roulet, 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.
- Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioral Brain Research*, 84(1-2), 241-246.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 9, 402-407.
- Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 11(5), 501-509.
- Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(1), 30-41.
- Squire, L.R., & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceeding of the National Academy of Sciences of United States of America*, 93, 13515-13522.
- Stein, Kerridge, C., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2007). Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress*, 20(6), 923-932.
- Tamminga, C. A. (2006). The anatomy of fear extinction. *American Journal of Psychiatry*, 163(6), 961.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense : how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Science*, 356, 1505-1515.
- Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., et al. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry*, 54(9), 947-949.

- Van Ameringen, M., Mancini, C., Patterson, B., & Boyle, M. H. (2008). Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(3), 171-181.
- van Stegeren, A. H., Everaerd, W., Cahill, L., McGaugh, J. L., & Gooren, L. J. (1998). Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology*, 138(3-4), 305-310.
- van Stegeren, A. H., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijer, J. P., et al. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*, 24(3), 898-909.
- Wittmann, L., Lindy, J., Marmar, C., Kudler, H., & Brett, E. (2009). *25 Years of ISTSS: Psychodynamic Contributions Then and Now*. Paper presented at the ISTSS 25th Annual Meeting. Traumatic Stress Disorders : Toward DSM-V and ICD-11.
- Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *New English Journal of Medicine*, 346(2), 108-114.

CHAPITRE II

DES CLÉS POUR LA THÉORIE DE LA RECONSOLIDATION DES SOUVENIRS

Article soumis à la revue *Psychologie canadienne* le 2 décembre 2011.

Apport de l'étudiant à l'article

Rédaction de l'article : L'auteur de cette thèse a rédigé l'ensemble de l'article, sous la supervision d'Alain Brunet.

Apport des co-auteurs : Alain Brunet a supervisé le processus de rédaction et a révisé l'article.

Des clés pour la théorie de la reconsolidation des souvenirs

Joaquin Poundja¹²³, M.Ps., Candidat doctoral en psychologie clinique

Alain Brunet²⁴, Ph.D.

Remerciements : Joaquin Poundja a reçu une bourse d'études doctorales des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Alain Brunet est chercheur boursier du Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ).

¹ Université de Montréal

² Institut universitaire en santé mentale Douglas

³ Auteur de correspondance: Joaquin Poundja, Institut Douglas, pavillon Perry, 6875, Boul.Lasalle, Montréal, H4H1R3

⁴ Université McGill

Résumé en français

De récentes découvertes dans le domaine de la mémoire ont conduit au développement de la théorie de la reconsolidation des souvenirs, qui postule qu'un ancien souvenir devient labile et sensible à la dégradation lorsqu'il est remémoré. Le potentiel clinique d'une telle approche est intéressant, et pourrait permettre le développement de traitements pour des psychopathologies où un souvenir de peur est à la base des symptômes, tel que le TSPT. Dans l'optique de telles recherches translationnelles, où des études animales sont transposées chez l'humain, il importe de s'assurer de la validité des études animales. Alors qu'un grand nombre d'études ont appuyé l'hypothèse de la reconsolidation, des résultats contradictoires avec la théorie suscitent une polémique. À l'intérieur d'une revue critique de littérature, nous décrivons dans cet article l'expérience paradigmatique de la reconsolidation, en examinant les preuves de sa démonstration. Nous proposons une réflexion sur la validité de la théorie et tentons de concilier les études contradictoires. Nous abordons l'impact possible de la théorie sur le développement de traitements en santé mentale.

Mots clés : Revue de littérature, reconsolidation, mémoire, trouble de stress post-traumatique.

Abstract

Recent advances in memory research have led to the development of the reconsolidation theory, which states that old consolidated memories that are reactivated become labile again and can be altered. The therapeutic implications of this theory are interesting as it could lead to the development of new treatments for psychiatric disorders, such as PTSD, which have an over-consolidated fear memory at its core. In such translational research, where animal studies are transposed to human, it is important to first ensure the validity of the animal studies. In reconsolidation studies, most of the laboratories have reported findings that support the reconsolidation hypothesis. However, a few studies have found conflicting results, and this has resulted in controversy on the topic in recent years. In this literature review, we describe reconsolidation theory, and examine evidence both supporting and refuting the theory. We discuss the validity of the theory, and propose possible ways to reconcile discrepant findings. Finally, we discuss the possible impact of reconsolidation theory on the development of new treatments in mental health.

Keywords: Reconsolidation, literature review, memory, post-traumatic stress disorder.

Introduction

La théorie de la consolidation des souvenirs a longtemps été le paradigme dominant pour expliquer la formation et le maintien des souvenirs dans la mémoire à long terme (McGaugh, 2000). Cette théorie expliquait comment les nouveaux souvenirs sont initialement fragiles, et passent de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme pour être consolidés (archivés) dans le cerveau de façon 'permanente'.

Cependant, une nouvelle vague d'études a récemment remis en question la pérennité des souvenirs consolidés. La théorie de la reconsolidation propose qu'un souvenir réactivé (remémoré) redevienne labile et doive par la suite être consolidé de nouveau (reconsolidé) afin de persister. Il s'ensuit qu'un souvenir réputé 'permanent' peut être ravivé, puis ensuite dégradé, notamment par le recours à des agents amnésiques ou à de l'interférence au moment de sa reconsolidation (Nader, 2003). Notamment, ces études ont montré qu'un ancien souvenir de peur réactivé pouvait être atténué par l'administration d'agents amnésiques tels que le propranolol, un β -bloquant (Przybylski, Roulet, & Sara, 1999). Ce mécanisme d'atténuation des souvenirs pourrait avoir un impact important pour le traitement de certaines psychopathologies où un souvenir émotionnel aversif est à la base des symptômes, tel que dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT).

Des études cliniques sur le sujet commencent d'ailleurs à être publiées. D'abord en 2008, il y a eu une étude randomisée à double-insu, avec des patients souffrant d'un TSPT chronique et qui recevaient une seule séance de réactivation du souvenir traumatique, en combinaison avec un placebo ou du propranolol. Les

résultats se sont avérés prometteurs, puisque les patients du groupe propranolol avaient (une semaine plus tard) des réactions psychophysiologiques moindres à l'écoute d'un compte-rendu de leur événement traumatique, en comparaison avec les patients du groupe placebo (Brunet et al., 2008). Le mécanisme putatif de changement était que le propranolol avait bloqué la reconsolidation du souvenir traumatique. Cependant, comme il n'y avait eu qu'une seule séance de traitement et que de nombreux symptômes post-traumatiques persistaient, le potentiel clinique d'une telle approche thérapeutique demeurait inconnu. Une nouvelle étude a tenté de remédier à cette limite, dans le cadre d'une série d'études de cas sur l'efficacité du traitement effectuées auprès de 42 patients souffrant d'un TSPT chronique (Brunet et al., 2011). Le traitement consistait en une brève séance de réactivation (remémoration) du souvenir traumatique sous propranolol. Les auteurs ont montré qu'une séance par semaine de ce traitement pendant six semaines permettait une diminution de la sévérité du TSPT de 50-56% lors d'un suivi trois mois après le traitement, et une diminution de l'incidence du TSPT de 71-86% au même suivi. Les tailles d'effet étaient très grandes, avec des d de Cohen oscillant entre 1.32 et 2.19 lors du suivi (Brunet, et al., 2011). Étant donné qu'il s'agissait d'études de cas, il demeure à démontrer que le propranolol était nécessaire à l'amélioration clinique, dans l'optique où le propranolol aurait bloqué la reconsolidation du souvenir traumatique. Une telle conclusion ne pourra être posée avant qu'il y ait des études randomisées à double-insu. Aussi, une meilleure compréhension du phénomène de reconsolidation des souvenirs, de ses

caractéristiques et limites, permettra d'appuyer ou non l'hypothèse de blocage de la reconsolidation comme mécanisme d'amélioration clinique dans ces études.

En effet, il n'y a pas encore de consensus établi au sujet de la théorie de la reconsolidation des souvenirs. Certains chercheurs avancent que la reconsolidation des souvenirs est un phénomène universel associé à toute forme de mémoire (Nader, 2003), d'autres suggèrent l'existence de limites importantes à la reconsolidation (Alberini, 2007), et remettent en question l'existence même du phénomène de reconsolidation (McGaugh, 2004). Ce débat est nécessaire afin de valider la théorie de la reconsolidation, notamment dans l'optique de développer des traitements pour le TSPT ou d'autres troubles mentaux. Il y a une polémique dans le domaine qui mérite discussion.

À l'intérieur d'une revue critique de littérature, nous aborderons la théorie de la reconsolidation. Nous décrirons la consolidation, puis l'expérience paradigmatique de la reconsolidation et examinerons les preuves scientifiques entourant sa démonstration. Nous décrirons certains critères (ou clés) permettant de définir la reconsolidation au niveau comportemental. Nous examinerons s'il est possible de critiquer les démonstrations positives et négatives de la reconsolidation, de façon à évaluer la validité de la théorie. Pour finir, nous aborderons des études d'importance effectuées chez l'humain, et nous donnerons des exemples de la reconsolidation et de ses mesures opérationnelles dans divers systèmes de mémoire.

Consolidation, reconsolidation

Depuis près de 100 ans, on sait que les nouveaux souvenirs se trouvent initialement dans le système de la mémoire à court terme (MCT), c'est-à-dire dans un état labile, où ils sont fragiles et peu résistants face au passage du temps (McGaugh, 2000; Muller & Pilzecker, 1900). Leur destinée est alors double : ils peuvent soit être enregistrés par le cerveau, ou encore dégradés, c'est-à-dire partiellement ou totalement oubliés, notamment par le recours à des agents amnésiques ou de l'interférence. Pour s'inscrire dans la mémoire à long terme (MLT) et devenir 'permanents', ils doivent être enregistrés et solidifiés, processus connu sous le nom de consolidation des souvenirs (McGaugh, 2000). Il faut une synthèse de protéines pour que la trace mnésique se forme, i.e. pour que le nouveau souvenir se consolide en passant de la MCT à la MLT (Nader, 2003). Selon le consensus scientifique qui régnait il n'y a encore pas si longtemps, ces souvenirs, une fois consolidés, étaient réputés être permanents.

Au tournant du millénaire, ce consensus sur la pérennité des souvenirs consolidés s'est effondré lorsque deux laboratoires ont suggéré l'existence de la reconsolidation, à l'aide de travaux empiriques sur les rats (Nader, Schafe, & Le Doux, 2000; Przybylski, et al., 1999; Przybylski & Sara, 1997). Dans ces études portant sur la mémoire non-déclarative, il y avait d'abord apprentissage de l'animal, en usant selon l'étude d'un conditionnement classique de peur (Nader, et al., 2000), d'une tâche appétitive dans un labyrinthe (Przybylski, et al., 1999; Przybylski & Sara, 1997), ou d'une tâche d'évitement par inhibition (Przybylski, et al., 1999). L'étape suivante, le traitement, était effectuée à un

moment où le souvenir était réputé être consolidé, après 24-48 heures, en combinant la réactivation du souvenir avec l'administration d'un agent amnésique.

Par exemple, dans l'étude de Nader et al. (2000), il y avait un conditionnement classique sur des rats au Jour 1, dans lequel un son (stimulus conditionnel) était apparié à des chocs électriques (stimulus inconditionnel), de façon à ce que le son produise par la suite une réponse de peur (réponse conditionnelle). Après 24 heures, alors que le souvenir de peur était consolidé, le traitement a eu lieu : il y a eu présentation du stimulus conditionnel pour réactiver le souvenir de peur, juste avant d'effectuer une injection d'anisomycin, un agent amnésique (groupe 1)(Nader et al., 2000), ou d'une solution neutre (groupe 2) dans l'amygdale. Un troisième groupe a reçu de l'anisomycin, mais sans réactivation du souvenir. Le souvenir des rats a été évalué 24 heures après cette dernière séance : lors de la présentation du stimulus conditionnel seul, les rats du groupe 2 (solution neutre avec réactivation) ont exhibé une réponse de peur conditionnée plus forte que ceux du groupe 1 (anisomycin avec réactivation). Donc, les rats du groupe 1 (anisomycin avec réactivation) montraient une 'amnésie' du conditionnement de peur. Dans ce groupe, bien qu'il y ait eu amnésie 24 heures après l'expérience, ce même souvenir était pourtant encore intact dans les instants qui suivaient l'administration d'anisomycin (il y avait réponse de peur). En d'autres termes, la MCT était intacte, et le déficit ne touchait qu'à la MLT. Finalement, dans le troisième groupe (anisomycin sans réactivation), les rats ont conservé un souvenir intact (il y avait réponse de peur), ce qui indique

l'importance de la réactivation du souvenir avant l'injection de la drogue pour qu'il y ait une 'amnésie' post-réactivation.

Les auteurs – et bien d'autres depuis – en ont conclu qu'il existe un phénomène de reconsolidation des souvenirs, similaire à la consolidation des souvenirs. Précisément, la reconsolidation est maintenant définie comme suit : (1) un souvenir déjà consolidé redevient labile et sensible à la dégradation lorsque réactivé ; (2) pour être conservé, il doit être reconsolidé à l'aide d'une synthèse de protéines; (3) le blocage de la reconsolidation par des agents amnésiques ou de l'interférence bloque la synthèse de protéines; (4) le blocage de la reconsolidation empêche les souvenirs de passer de la MCT vers la MLT (i.e., la MCT est intacte, le déficit mnésique ne touche qu'à la MLT) ; (5) il existe une fenêtre temporelle post-réactivation de quelques heures à l'intérieur de laquelle le souvenir réactivé est labile et peut être dégradé (Nader, 2003; Nader, et al., 2000).

Peut-on critiquer les démonstrations positives de la reconsolidation ?

Depuis la publication de ces trois études, on a reproduit les résultats de ces travaux chez les insectes (Lagasse, Devaud, & Mery, 2009; Sangha, Scheibenstock, & Lukowiak, 2003) et les animaux, des invertébrés (e.g., Perez-Cuesta & Maldonado, 2009) aux vertébrés (Coureaud, Languille, Schaal, & Hars, 2009; Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009). On a observé la reconsolidation dans divers systèmes de mémoire chez l'animal, principalement dans le conditionnement classique de peur auditif (Nader, et al., 2000) ou de peur contextuelle (Debiec, LeDoux, & Nader, 2002), ou d'évitement par inhibition (Tronel, Milekic, & Alberini, 2005), mais aussi avec l'aversion d'un goût par

conditionnement (Eisenberg, Kobil, Berman, & Dudai, 2003), et avec des souvenirs provenant d'un conditionnement opérant, dont le conditionnement appétitif (Przybylski, et al., 1999) et la punition (Sangha, et al., 2003), ainsi que des souvenirs addictifs de drogue (Robinson, Ross, & Franklin, 2011).

Plus récemment, les études ont commencé à paraître chez l'humain, alors qu'on a supporté l'hypothèse de la reconsolidation dans la mémoire déclarative (Cocoz, Maldonado, & Delorenzi, 2011; Forcato, Rodriguez, Pedreira, & Maldonado, 2010; Hubach, Hardt, Gomez, & Nadel, 2008; Strange, Kroes, Fan, & Dolan, 2010), autobiographique (Schwabe & Wolf, 2010), procédurale (Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003), émotionnelle (souvenir de peur) (Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009; Schiller et al., 2010; Soeter & Kindt, 2010), ainsi qu'avec des patients souffrant d'un TSPT (Brunet, et al., 2008; Brunet, et al., 2011). Aussi, divers modes de blocage de la reconsolidation ont été utilisés avec succès dans les études, parmi lesquels on retrouve l'interférence causée par un nouvel apprentissage (Forcato, Argibay, Pedreira, & Maldonado, 2009; Schiller, et al., 2010), ainsi que des agents amnésiques, tels que des inhibiteurs de synthèse de protéine (Nader, et al., 2000) et des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques (Kindt, et al., 2009; Robinson & Franklin, 2010).

Finalement, diverses mesures comportementales ont été employées afin d'inférer l'effet du blocage de la reconsolidation sur la trace mnésique sous-jacente au comportement. Dans ces études, un déficit comportemental post-réactivation est l'absence de réaction (par exemple, de peur) de l'animal ou de l'humain, à la suite du blocage de la reconsolidation. Le déficit comportemental

est considéré comme un signe de la dégradation du souvenir associé. Par exemple, dans les études animales sur le conditionnement classique, le temps que l'animal passe à demeurer immobilisé est souvent utilisé comme mesure comportementale de la peur (e.g., Nader et al., 2000), alors que dans les études sur l'évitement par inhibition, la mesure de peur peut être le temps que prend l'animal avant que de mettre deux ou quatre pattes dans une zone de la cage préalablement associée à des chocs électriques (e.g., Przybylski et al., 1999). Dans les études chez l'humain, les mesures comportementales peuvent être notamment le clignement des yeux (e.g., Kindt et al., 2009) ou les réactions psychophysiologiques (e.g., Brunet et al., 2008) pour un souvenir de peur, ou la diminution du rappel de mots ou syllabes pour la mémoire déclarative (e.g., Forcato et al., 2010).

Bref, l'ensemble de ces études semblent montrer que la reconsolidation est un processus évolutionniste fondamental et conservé à travers les espèces animales, et commun à divers systèmes de mémoire. Chez diverses espèces, et plus récemment chez l'humain, la réactivation d'un ancien souvenir (pour divers systèmes de mémoire) jumelé à l'administration d'un agent amnésique ou à de l'interférence a entraîné des déficits comportementaux post-réactivation (qu'on postule être de l'amnésie), un effet attribué au phénomène de la reconsolidation et à son blocage.

Bien que les appuis à l'hypothèse de la reconsolidation soient multiples, il semble toutefois possible de critiquer l'ensemble de ces études sur un point méthodologique d'importance. En effet, un déficit mnésique ne peut être mesuré qu'au niveau comportemental, et il est toujours risqué d'inférer un processus sous-

jacent à partir d'une manifestation comportementale. Dans ces études, les chercheurs ont conclu que l'absence de réaction de l'animal ou du sujet humain (par exemple, devant le stimulus conditionné) impliquait que le souvenir de peur avait été dégradé, voire effacé. Pourtant, le comportement est affecté par d'autres processus que l'apprentissage et la mémoire (Cahill, McGaugh, & Weinberger, 2001), et les chercheurs ont peut-être conclu hâtivement que l'agent amnésique avait dégradé la trace mnésique. Malheureusement, les fondements mêmes de la théorie de la reconsolidation proviennent de cette inférence causale entre le souvenir et le comportement.

Des clés pour distinguer la reconsolidation.

Malgré ces critiques, les tenants de la théorie de la reconsolidation postulent que la grande quantité d'études ayant provoqué des déficits comportementaux post-réactivation est une preuve que la reconsolidation est un phénomène mnésique réel (Nader, 2003). Par analogie avec la consolidation, ces chercheurs avancent que la reconsolidation peut être mesurée en laboratoire à l'aide du comportement de l'animal ou de l'humain. Cependant, puisque de multiples processus internes peuvent causer un même comportement (équifinalité), la reconsolidation n'est mesurable qu'avec précaution et rigueur.

Il existe un certain nombre de clés (ou critères) pour s'assurer que les expériences empiriques démontrent bien qu'il s'agit de reconsolidation et non d'un autre phénomène. Ces clés établissent un cadre qui permet d'inférer que le comportement mesuré est bel et bien relié au phénomène sous-jacent de la reconsolidation. D'une part, ces clés sont nécessaires pour démontrer l'existence

de la reconsolidation : une étude empirique qui remettrait en question une de ces clés menacerait sérieusement l'hypothèse de la reconsolidation. On ne pourrait alors plus différencier empiriquement la reconsolidation d'autres processus, ou encore la théorie en serait littéralement invalidée. D'autre part, ces clés peuvent nous permettre d'accepter ou de rejeter la validité des expériences sur la reconsolidation, puisque certaines études n'en tiennent pas compte et confondent sans le savoir la reconsolidation avec d'autres processus.

Une première clé provient de la définition de la reconsolidation, i.e. que les études sur le blocage de la reconsolidation doivent montrer que le souvenir de la MCT est intact, tandis que celui de la MLT est dégradé (Nader, et al., 2000). En effet, on théorise que la réactivation d'un souvenir le replonge dans la MCT, et que l'agent amnésique empêchera ce souvenir de retourner dans la MLT. Que le souvenir soit intact au niveau de la MCT permet aussi d'éliminer des hypothèses alternatives, à savoir que le médicament ait pu avoir un impact non spécifique sur le souvenir (Nader, et al., 2000), ou encore que l'expression de la peur ait été inhibée par le médicament.

Une seconde clé est la différence entre la consolidation et la reconsolidation. La théorie de la reconsolidation a été formée à partir de la théorie de la consolidation, et la différence entre ces deux processus est principalement temporelle : la reconsolidation se produit seulement lorsqu'un souvenir qui a déjà été consolidé est réactivé (Nader, 2003). Cette différence temporelle permet de différencier les processus, une différence aussi soulignée par des signatures biochimiques distinctes (Debiec, et al., 2002; Lee, 2010). En d'autres termes, la

consolidation serait un processus de formation de nouveaux souvenirs, et la reconsolidation permettrait la mise à jour ou la modulation (augmentation ou atténuation) de la force d'anciens souvenirs déjà consolidés (Nader & Einarsson, 2010). Cette clé signifie que même la réactivation d'un ancien souvenir consolidé depuis longtemps devrait mener à son atténuation, à la suite d'un blocage de la reconsolidation.

Une troisième clé réside dans la différenciation de la reconsolidation et de l'extinction. L'extinction est un nouvel apprentissage où le stimulus inconditionnel n'est plus associé au stimulus conditionnel, ce qui diminue la réponse conditionnelle. Par définition, la reconsolidation n'est pas un nouvel apprentissage, mais un ré-encodage; comme le blocage de la reconsolidation entraîne aussi une diminution de la réponse conditionnelle, la reconsolidation et l'extinction peuvent être confondues au niveau comportemental. Cependant, ces deux processus sont distincts au plan moléculaire (Dudai & Eisenberg, 2004; Suzuki et al., 2004; Yamada, Zushida, Wada, & Sekiguchi, 2009). Au contraire de la croyance répandue il n'y a pas très longtemps, il n'y aurait pas de compétition entre les deux processus, où le processus dominant inhiberait le second processus. Ce serait plutôt la séance de réactivation qui déterminerait lequel des processus devient actif. Il y aurait certains critères au niveau des modalités de la réactivation, notamment la longueur de la séance et le nombre de présentations du stimulus conditionnel. Une présentation répétée du stimulus conditionnel entraînerait un processus d'extinction, alors qu'une seule présentation entraînerait une reconsolidation (courte séance) ou de l'extinction (longue séance) (Monfils, et al.,

2009; Perez-Cuesta & Maldonado, 2009). L'extinction et la reconsolidation pourraient aussi être activées de façon parallèle s'il y a une certaine combinaison des modalités de réactivation (Monfils, et al., 2009). Il semble même possible de bloquer la reconsolidation d'un souvenir d'extinction (Rossato, Bevilaqua, Izquierdo, Medina, & Cammarota, 2010).

La quatrième clé est que la reconsolidation est par définition un ré-encodage; ainsi, le blocage de la reconsolidation doit entraîner une dégradation de la trace mnésique, et non seulement une difficulté à récupérer le souvenir. Au plan comportemental, ceci signifie qu'un souvenir entièrement dégradé ne devrait pas ressurgir éventuellement.

Ces clés sont utiles en ce qu'elles aident à mesurer empiriquement la reconsolidation. En même temps, il y a eu beaucoup de critiques dans le domaine, et plusieurs chercheurs ont tenté de critiquer les fondements de la théorie de la reconsolidation en essayant d'invalider une de ces clés.

Première critique : la reconsolidation est trop différente de la consolidation.

On a tenté de construire la théorie de la reconsolidation à l'intérieur du cadre formé par la théorie de la consolidation (Dudai, 2006), un peu comme si la reconsolidation était une réitération du processus de consolidation (Alberini, Milekic, & Tronel, 2006). Une critique a cependant été émise au sujet de cette seconde clé, remettant en question le lien entre consolidation et reconsolidation.

Des chercheurs ont noté que la consolidation et la reconsolidation possèdent certaines différences au niveau des mécanismes moléculaires, circuits

neuronaux et régions du cerveau impliqués (Alberini, 2005; Dudai & Eisenberg, 2004; Hernandez & Kelley, 2004). Il est même possible de double-dissocier ces deux processus au niveau moléculaire, où on retrouve des facteurs de transcription ou des gènes impliqués uniquement dans la consolidation, et d'autres uniquement dans la reconsolidation (Lee, Everitt, & Thomas, 2004; Tronel, et al., 2005).

À la lumière de ces divergences et de bien d'autres encore (lire, notamment, Kelly, Laroche, & Davis, 2003; Salinska, Bourne, & Rose, 2004), certains chercheurs se questionnent à savoir si la reconsolidation est bien une répétition du processus de consolidation, si le processus de re-solidification des souvenirs réactivés devrait se nommer re-consolidation, même s'il fait appel à des mécanismes moléculaires différents de la consolidation (Alberini, 2005; Dudai, 2006). D'autres croient que la reconsolidation devrait être modifiée au niveau conceptuel et théorique pour se dissocier de la consolidation (Dudai, 2006).

On pourrait rétorquer, tout d'abord, que de telles différences moléculaires sont nécessaires ; autrement, la consolidation et la reconsolidation seraient presque identiques, et la théorie de la reconsolidation n'apporterait rien de plus que la théorie de la consolidation. Puis, la théorie de la consolidation n'est pas définie en fonction de ses mécanismes moléculaires, mais plutôt par son fonctionnement général (définition qualitative) (Nader, Hardt, & Wang, 2005), un peu comme la définition de la reconsolidation. On ne peut donc se baser sur des arguments moléculaires pour contester le fait que la reconsolidation soit une répétition du processus de consolidation ; une telle critique devrait plutôt s'appuyer sur des

différences qualitatives entre ces processus, mais y a-t-il, justement, de telles différences qualitatives?

Dans la consolidation et la reconsolidation, les souvenirs doivent passer à travers un processus de stabilisation (avec fenêtre temporelle) qui requiert une synthèse de protéines. Précisément, ils doivent passer d'un état actif et labile, dans la MCT, à un état inactif et consolidé (ou reconsolidé) dans la MLT (Nader, 2003). À la suite du blocage de la consolidation ou de la reconsolidation par des agents amnésiques, le même type de résultat se produit : immédiatement après l'usage d'un agent amnésique, le souvenir demeure intact dans la MCT, mais après quelques heures, le souvenir est inaccessible dans la MLT (Nader, 2003). Finalement, il existe une fenêtre temporelle de quelques heures, à l'intérieur de laquelle les souvenirs peuvent être dégradés par un médicament ou de l'interférence (McGaugh, 1966; Nader, et al., 2005); hors de cette fenêtre, les souvenirs ne peuvent être dégradés (Nader & Hardt, 2009).

Bref, la consolidation et la reconsolidation sont des processus qualitativement similaires. Malgré les différences moléculaires, il est donc raisonnable (d'un point de vue logique) de fonder la théorie de la reconsolidation à partir de la théorie de la consolidation. Le terme de reconsolidation n'est pas une erreur étymologique, malgré ce que certains ont affirmé (Dudai, 2006), et ceci ne signifie pas pour autant que la reconsolidation soit absolument une reconsolidation (étant donné les divergences moléculaires et temporelles).

Seconde critique: la reconsolidation est-elle une consolidation prolongée?

L'hypothèse qu'un souvenir devient toujours labile lorsque réactivé est remis en question depuis un certain temps. La très grande majorité des études animales sur la reconsolidation ont porté sur des souvenirs qui dataient de 24 heures chez l'animal. Des chercheurs ont tenté de montrer - avec un succès mitigé - que les souvenirs anciens devenaient labiles lorsque réactivés. Par exemple, plusieurs chercheurs n'ont pas réussi à bloquer la reconsolidation de souvenirs de deux semaines (Inda, Muravieva, & Alberini, 2011) ou de plus de 30 jours (Boccia, Blake, Acosta, & Baratti, 2006; Frankland et al., 2006). Une autre étude a suggéré un gradient de fragilité en fonction de l'âge du souvenir : les chercheurs ont bloqué la reconsolidation de souvenirs de 4 jours, ils n'ont eu qu'un effet partiel sur des souvenirs de 9 jours, et aucun effet sur des souvenirs de 15 jours (Eisenberg & Dudai, 2004).

Bref, ces auteurs émettent l'hypothèse qu'il y aurait un gradient de fragilité de quelques semaines après l'apprentissage, au-delà duquel un souvenir ne pourrait être reconsolidé. Certains en ont conclu que le processus de reconsolidation n'existerait pas réellement, qu'il ne serait rien de plus qu'une consolidation étendue (Alberini, 2007). De ce point de vue, dans les études où on présume que la reconsolidation a été bloquée, ce serait plutôt une phase ultérieure de la consolidation qui aurait été bloquée par l'agent amnésique.

Si cette hypothèse devenait valide, la deuxième clé de la reconsolidation serait sérieusement remise en question, à savoir l'importance que la consolidation et la reconsolidation soient des processus distincts. À l'opposé, d'autres chercheurs ont eu des résultats positifs et ont réussi à bloquer la reconsolidation de souvenirs

âgés de 2 semaines (Nader, et al., 2000), 30 jours (Robinson & Franklin, 2010) et 45 jours (Debiec, et al., 2002). En utilisant un gradient temporel qui s'étendait sur une période de 8 semaines à la suite de l'apprentissage initial, Suzuki et al. (2004) ont aussi montré qu'un souvenir devient de plus en plus résistant avec le temps au blocage de la reconsolidation. Cependant, ce gradient de fragilité ne dépendait pas uniquement de l'âge du souvenir, mais aussi de la force du souvenir, de la longueur ou l'intensité de la séance de réactivation (Suzuki, et al., 2004). Pour qu'un vieux souvenir devienne labile lorsque réactivé, il fallait dans cette dernière étude une séance de réactivation plus longue.

Il y a discordance entre les résultats, et il serait précipité de conclure que la seconde clé doit être rejetée, et la théorie invalidée. Il est fort possible que des divergences méthodologiques aient causé ces écarts, et que des souvenirs anciens nécessitent seulement une séance de réactivation plus longue ou plus intense pour devenir labiles. D'autres études ont ajouté l'importance qu'il y ait de nouvelles informations pour qu'un jeune ou un ancien souvenir redevienne labile, dans l'optique où ce serait la présence de nouvelles informations qui pousserait un souvenir à entrer en reconsolidation (Lee, 2010; Robinson, et al., 2011).

Il s'agit tout de même de la plus sévère critique envers la reconsolidation, et les recherches futures devront nous éclairer sur ce point d'importance.

Troisième critique : l'amnésie n'est-elle qu'un déficit de récupération ?

Depuis un certain temps, des chercheurs débattent au sujet de la permanence des amnésies causées par un blocage de la reconsolidation ; ce faisant,

ils critiquent une autre clé de la reconsolidation et suggèrent que la reconsolidation n'est pas un ré-encodage. Ces chercheurs ont montré que l'amnésie pouvait parfois être temporaire, puisque le souvenir 'oublié' pouvait spontanément ressurgir avec le temps ou lorsque l'animal était exposé à un indice de rappel (Lattal & Abel, 2004; Power, Berlau, McGaugh, & Steward, 2006). Par exemple, à l'aide du paradigme de conditionnement de peur contextuelle, Lattal et Abel (2004) ont montré qu'un souvenir qu'on croit dégradé et inaccessible à la suite du blocage de la reconsolidation peut ressurgir spontanément après 21 jours, mais qu'un souvenir dégradé par le blocage de la consolidation ne ressurgit pas spontanément. Les auteurs en ont conclu que contrairement aux injections d'anisomycin (un agent amnésique) pour bloquer la consolidation, les injections d'anisomycin pour la reconsolidation ne nuisent pas à l'engramme du souvenir originel, mais bloquent plutôt temporairement l'accès au souvenir réactivé (Lattal & Abel, 2004).

Par définition, le blocage de la reconsolidation bloque le ré-encodage du souvenir (Nader, 2003) et la trace mnésique ne devrait plus être disponible (Riccio, Moody, & Millin, 2002). Ce n'est pas ce qu'on retrouve dans ces études où le souvenir a ressurgi, et certains chercheurs ont postulé que le blocage de la reconsolidation ne serait pas une dégradation de l'engramme, mais plutôt un déficit de récupération du souvenir (Riccio, et al., 2002). Selon cette hypothèse, le souvenir persisterait dans sa forme initiale, inaltéré mais inaccessible.

Si cette clé devenait invalide, la théorie de la reconsolidation serait sérieusement menacée, puisqu'il faudrait éliminer l'hypothèse centrale à la théorie, à savoir que la réactivation d'un souvenir le plonge dans un état labile à partir

duquel la trace mnésique doit être reconsolidée. On retrouve toutefois des résultats contradictoires à l'hypothèse du déficit de récupération : des études ont montré que l'amnésie pouvait persister à travers le temps, tel que mesuré 24-28 jours après le blocage de la reconsolidation chez les animaux (Debiec, et al., 2002; Duvarci & Nader, 2004), et même de un mois à un an chez l'humain (Schiller et al., 2010; Soeter & Kindt, 2010). Comme les études ne s'accordent pas, il pourrait exister des explications alternatives au déficit de récupération, permettant de mieux rendre compte des résultats.

Tout d'abord, dans les recherches qui ont montré une résurgence du souvenir 'dégradé', il se pourrait que les auteurs n'aient pas administré une quantité suffisante d'agent amnésique. Par exemple, dans leur étude sur la reconsolidation ci-haut mentionnée, Lattal et Abel (2004) s'étaient basés sur les taux d'anisomycin utilisés pour le blocage de la consolidation, mais des quantités différentes pourraient être requises pour la consolidation et la reconsolidation. Duvarci et Nader (2004) ont d'ailleurs noté que dans cette étude de Lattal et Abel (2004), l'anisomycin utilisé pour bloquer la reconsolidation avait seulement produit un déficit comportemental de 35%, contrairement au déficit de 70% causé par l'anisomycin dans le blocage de la consolidation. Donc, le blocage de la reconsolidation n'aurait été que partiel, en comparaison avec le blocage de la consolidation. Dans un tel cas, on devrait justement s'attendre à ce que le souvenir se trouve encore encodé dans le cerveau, et qu'il puisse éventuellement ressurgir à nouveau. D'ailleurs, une autre étude a démontré que lorsque le blocage de la

reconsolidation entraîne un déficit comportemental de 80%, le souvenir ne ressurgit pas (Debiec et al., 2002).

Un tel débat sur le fait que l'amnésie provienne d'un déficit de récupération ou d'une trace mnésique dégradée avait déjà eu lieu dans la théorie de la consolidation (Alberini, et al., 2006; Nader & Einarsson, 2010; Nader & Hardt, 2009). Les chercheurs en avaient conclu qu'un souvenir qui ressurgit après le blocage de sa consolidation n'est pas dû à un déficit de récupération, mais plutôt à ce que la synthèse de protéines requise pour la consolidation du souvenir n'a été que partiellement bloquée (Alberini, et al., 2006). Bien qu'il soit impossible de démontrer hors de tout doute qu'un souvenir est réellement dégradé, la trace mnésique étant en soi inconnaissable (seules ses manifestations comportementales sont accessibles), plusieurs chercheurs avancent qu'il n'y aurait eu un qu'un blocage partiel de la reconsolidation dans les études où le souvenir a ressurgi avec le temps, de façon semblable à ce qui est généralement admis en consolidation (Alberini et al., 2006; Nader & Einarsson, 2010).

Pour finir, un dernier élément supporte encore plus avant l'hypothèse du souvenir dégradé, plutôt que l'hypothèse alternative du déficit de récupération. En effet, contrairement à la première hypothèse, celle du déficit de récupération a le défaut d'être non falsifiable scientifiquement : à la fois l'absence et la présence des manifestations comportementales d'un souvenir sont entendues comme preuves de la validité de l'hypothèse (Nader & Einarsson, 2010). Ceci rend pratiquement impossible toute investigation scientifique de l'hypothèse du déficit de récupération.

Études chez l'humain

En dépit de ces critiques et questionnements sur la validité de la théorie, un nombre grandissant d'études a eu lieu dans les dernières années chez l'humain. Outre les deux études avec des patients souffrant d'un TSPT ci-haut décrites, d'autres études ont appuyé l'hypothèse de la reconsolidation avec des souvenirs de peur, mais aussi avec d'autres systèmes de mémoire tels que la mémoire déclarative et la mémoire procédurale.

En regard aux souvenirs de peur, il y a notamment eu une étude dans le laboratoire de Kindt et al. (2009), dans laquelle les auteurs ont d'abord effectué un conditionnement de peur au Jour 1, en pairant une image d'araignée (stimulus conditionnel : SC) avec un choc électrique désagréable mais non douloureux (stimulus inconditionnel : SI), de façon à ce que l'image d'araignée soit associée à une réponse de peur. La mesure de peur dans l'étude portait sur le réflexe de cligner des yeux. Au Jour 2, il y avait administration de propranolol (groupe 1 : traitement) ou de placebo (groupe 2), puis 90 minutes après, il y avait réactivation du souvenir de peur par la présentation de l'image d'araignée (et d'autres images servant de contrôle). Un troisième groupe contrôle recevait le propranolol, mais sans réactivation du souvenir de peur. Au Jour 3, il y avait une extinction du souvenir de peur (10 présentations du SC et d'autres images contrôle), suivi d'une réinstauration du souvenir de peur par la présentation du SI, puis d'une nouvelle extinction du souvenir (10 présentations du SC et images contrôle). Les résultats ont montré qu'au Jour 2, il n'y avait pas de différence entre les groupes, suggérant que la MCT était intacte. Au Jour 3, dès la première présentation du SC pendant

l'extinction, les sujets du groupe 1 (propranolol avec réactivation) ne réagissaient pas plus au SC qu'aux images neutres, contrairement aux sujets des groupes 2 et 3, qui eux montraient une réponse de peur en lien avec le SC. De plus, lors de la présentation du SI au Jour 3, seuls les sujets du groupe 1 n'ont pas exhibé un retour de la réponse de peur. Les auteurs en ont conclu que le blocage de la reconsolidation par le propranolol avait atténué -voire effacé- spécifiquement le souvenir de peur dans la MLT. Par ailleurs, les sujets conservaient la mémoire déclarative du pairage des stimuli conditionnel et inconditionnel.

Les auteurs ont répliqué cette recherche lors d'une étude subséquente, ajoutant que le souvenir de peur ne ressurgissait pas spontanément avec le passage du temps, lors d'un suivi à un mois (Soeter & Kindt, 2010). Il y avait réplification du résultat avec le réflexe de cligner des yeux comme mesure dépendante de la peur, mais pas avec la conductance de la peau (Soeter & Kindt, 2010). Selon les auteurs, la conductance de la peau serait davantage sous le contrôle de la mémoire déclarative (en lien avec l'hippocampe), alors que le réflexe de cligner des yeux serait directement modulé par l'amygdale (Soeter & Kindt, 2010). Les auteurs en ont conclu que le blocage de la reconsolidation par le propranolol affecterait spécifiquement les souvenirs de peur dans l'amygdale, ce qui pourrait avoir des implications intéressantes dans le traitement du TSPT (Soeter & Kindt, 2010).

Une autre étude ayant utilisé un conditionnement de peur a montré que l'interférence pouvait bloquer la reconsolidation. Dans cette étude, les auteurs se sont servis de l'extinction comme agent d'interférence, i.e. qu'ils ont combiné les processus d'extinction et de reconsolidation, de façon à ce qu'une extinction

réalisée à l'intérieur de la fenêtre temporelle de la reconsolidation puisse bloquer la reconsolidation du souvenir de peur (Schiller, et al., 2010). Au Jour 1, ils ont effectué un conditionnement classique de peur, en pairant un carré (SC+) avec un choc électrique (SI) lors de 38% des essais, alors qu'un second carré (SC-) n'était jamais pairé à un choc. Au Jour 2, le Groupe 1 avait droit à une présentation du SC+ pour qu'il y ait remémoration (pour débiter le processus de reconsolidation), puis dix minutes plus tard avait lieu la procédure d'extinction, qui consistait à la présentation répétée des deux SC. Le Groupe 2 assistait à une première présentation du SC+ (début de la reconsolidation), puis six heures plus tard (à l'extérieur de la fenêtre temporelle de la reconsolidation) se déroulait la procédure d'extinction. Le Groupe 3 ne recevait que la procédure d'extinction. Au Jour 3, il y avait une nouvelle présentation du SC, pour mesurer la récupération spontanée de la peur et débiter ensuite une seconde extinction. Au Jour 3, seul le Groupe 1 n'a pas eu de retour spontané de la peur (mesure dépendante : conductance de la peau). Lors d'un suivi à un an, les auteurs ont usé d'une procédure de réinstauration de la peur, c'est-à-dire que les sujets étaient exposés à des chocs électriques, suivi de la présentation non renforcée des SC. Le retour de la peur était significatif dans les Groupes 2 et 3, mais pas dans le Groupe 1. Ainsi, l'effet amnésique du blocage de la reconsolidation était encore présent un an plus tard dans le Groupe 1. Les auteurs en ont conclu que lorsque l'extinction a lieu dans la fenêtre temporelle de la reconsolidation, la reconsolidation est bloquée par l'interférence et une nouvelle trace mnésique remplace l'ancienne de façon définitive, i.e. la trace mnésique de peur (SC-RC) est dégradée et est remplacée par

la trace mnésique de l'extinction (SC- non RC) (Schiller, et al., 2010). Ce résultat obtenu avec l'interférence est semblable à ce qui est typiquement obtenu lorsque des agents amnésiques (tel que le propranolol) sont utilisés pour bloquer la reconsolidation. Par contre, ce résultat est bien différent de ce qu'on retrouve dans les études où seule l'extinction est utilisée; avec l'extinction, l'ancien souvenir SC-RC demeure présent, bien qu'inhibé (Quirk, 2002). Bref, cette étude suggère que l'interférence permettrait de bloquer la reconsolidation de souvenirs de peur.

Cependant, une autre étude a montré que l'interférence serait possiblement moins efficace qu'un agent amnésique comme le propranolol pour bloquer la reconsolidation (Kindt & Soeter, 2011). Dans cette recherche, les auteurs ont tenté de répliquer l'étude de Schiller et al. (2010), mais en remplaçant le SC (l'image d'un carré) de cette précédente étude par un SC plus propice au conditionnement de peur (l'image d'une araignée), et en ajoutant une variable dépendante plus appropriée dans la mesure du conditionnement de peur (réflexe de cligner des yeux), en plus de la variable dépendante déjà présente (conductance de la peau). Les auteurs rapportent que l'interférence n'a eu aucun impact dans leur étude sur le blocage de la reconsolidation, contrairement au propranolol, et ce peu importe la variable dépendante utilisée. Ce résultat a été interprété par les auteurs comme soulignant une plus faible efficacité de l'interférence que le propranolol dans la reconsolidation, surtout lorsque des stimuli propices au conditionnement de peur sont employés (Kindt & Soeter, 2011).

D'autres études ont appuyé la théorie de la reconsolidation au niveau de la mémoire procédurale (Walker et al., 2003) et de la mémoire déclarative, avec des

souvenirs autobiographiques (Schwabe & Wolf, 2010), ou encore des listes de mots ou des syllabes apprises en laboratoires (Forcato et al., 2008), en usant de propranolol (Zhao et al., Sous presse) ou de tâches d'interférence (Hupbach, et al., 2008). Au-delà du blocage de la reconsolidation, des études ont souligné que le processus de reconsolidation permettrait également de modifier ou encore d'augmenter la force des souvenirs épisodiques (Cocoz, et al., 2011; Forcato et al., 2010).

À titre d'exemple, il y a l'étude de Forcato et al. (2010) qui a porté sur la possibilité de modifier, de mettre à jour des souvenirs épisodiques. Dans cette étude, il y avait tout d'abord apprentissage de cinq paires de syllabes (syllabes indice – syllabes réponse) au Jour 1. Au Jour 2, il y avait présentation d'une syllabe indice du Jour 1, suivie de l'apprentissage de trois nouvelles paires de syllabes. Avant la présentation des nouvelles paires, un groupe recevait l'instruction d'incorporer ces nouvelles paires aux paires apprises le jour précédent. Les autres groupes servaient de contrôle : un groupe ne recevait pas une telle instruction, un autre groupe recevait l'instruction, mais sans la présentation de la syllabe indice du Jour 1 (sans remémoration du souvenir), etc. L'évaluation du souvenir avait lieu au Jour 3, alors que les participants devaient inscrire la bonne syllabe réponse pour chaque syllabe indice. La variable dépendante était le pourcentage d'erreurs. Les résultats ont montré que le rappel était meilleur lorsqu'il y avait à la fois au Jour 2 une remémoration du souvenir (présentation d'une syllabe indice) et l'instruction d'incorporer les nouvelles paires à ce souvenir. Selon les auteurs, la présentation d'une syllabe indice était une

remémoration qui déclenchait le processus de reconsolidation, et l'instruction d'incorporer les nouvelles paires à ce souvenir permettait une modification, une mise à jour du souvenir. Les participants qui ne recevaient pas l'instruction d'incorporer les nouvelles paires de syllabes avaient un moins bon rappel à la fois des anciennes et nouvelles paires, comme s'ils avaient deux traces mnésiques qui entraient en interférence. Les participants à qui on ne présentait pas une syllabe indice (donc, pas de reconsolidation) au Jour 2 avaient aussi un moins bon rappel, qu'il y ait ou non instruction d'incorporer les nouvelles paires, ce qui indique de nouveau qu'il y avait deux traces mnésiques interférant l'une avec l'autre. Bref, les auteurs ont conclu qu'il était possible de mettre à jour des souvenirs épisodiques avec une méthodologie appropriée (Forcato et al., 2010).

Pour finir, une étude a suggéré qu'il serait possible de bloquer la reconsolidation de souvenirs inscrits dans la mémoire procédurale (Walker, et al., 2003). Dans cette étude, les auteurs ont montré l'effet de l'interférence sur la consolidation et la reconsolidation. En ce qui a trait à la consolidation, les sujets devaient apprendre au Jour 1 à répéter avec leurs doigts une séquence de touches sur un clavier. Lors de l'évaluation du souvenir au Jour 2, il y avait amélioration de la vitesse et diminution du nombre d'erreurs, une amélioration du souvenir causée par le sommeil. Lorsqu'ils devaient apprendre une seconde séquence de touches immédiatement après le premier apprentissage au Jour 1, il y avait interférence, de telle sorte qu'il n'y avait pas d'amélioration de la première séquence au Jour 2 (la diminution du nombre d'erreurs au Jour 2 n'avait lieu que pour la seconde séquence). Comme les performances sur les deux séquences

étaient intactes au Jour 1 (MCT intacte), et qu'il n'y avait pas d'interférence lorsque la seconde séquence était apprise à l'extérieur de la fenêtre temporelle de la consolidation (6 heures), les auteurs ont conclu que l'interférence avait bloqué la consolidation du premier souvenir dans la MLT. Au sujet de la reconsolidation, la méthodologie était la suivante : il y avait l'apprentissage de la première séquence au Jour 1, rappel de cette séquence au Jour 2, suivi de l'apprentissage de la seconde séquence. Les résultats ont montré à nouveau une interférence : au Jour 3, il y avait davantage d'erreurs lors du test de la première séquence, alors que la performance à la seconde séquence montrait l'amélioration attendue (augmentation de la vitesse, diminution des erreurs). La performance des deux séquences était inchangée au Jour 2, donc la MCT était intacte. Les auteurs ont conclu que l'apprentissage d'une seconde séquence motrice après le rappel de la première a bloqué la reconsolidation de la première séquence, par interférence, menant à une diminution de la performance au jour suivant, de façon similaire aux résultats obtenus avec le blocage de la consolidation (Walker et al., 2003).

Bref, ces diverses études précédentes ont appuyé la théorie de la reconsolidation chez l'humain, auprès de systèmes de mémoire distincts. Il faut noter qu'il n'existe pas à notre connaissance d'études chez l'humain ayant obtenu des résultats négatifs dans le blocage de la reconsolidation des souvenirs. Par contre, dans un tel modèle de recherche translationnelle où les études chez l'humain reposent sur les études animales, une validation plus définitive de la théorie avec les animaux sera nécessaire avant que de conclure à la validité de la théorie chez l'humain.

Il faut aussi souligner la complexité à transposer des recherches animales chez l'humain, notamment en raison de la plus grande complexité de la mémoire humaine, et aussi de l'usage de certaines techniques trop invasives chez les animaux pour être utilisées chez l'humain (Schiller & Phelps, 2011).

Conclusion

Un grand nombre d'études empiriques ont appuyé l'hypothèse de la reconsolidation, à travers divers espèces animales et systèmes de mémoire. Malgré l'abondance de ces démonstrations positives et la multiplication récente des études chez l'humain, certains ont critiqué les fondements mêmes de la théorie de la reconsolidation en essayant d'invalider une de ses clés. Des résultats divergents ont été publiés sur le sujet. Il est cependant normal de trouver des résultats négatifs dans les débuts d'une théorie, puisque les contraintes méthodologiques nécessaires à l'expérience empirique ne sont pas entièrement connues à ce stade. Des différences méthodologiques pourraient expliquer les résultats négatifs obtenus en reconsolidation, ce qui avait aussi été le cas dans les premiers temps de la théorie de la consolidation (Nader & Einarsson, 2010). Dans ce cas, il y aurait alors seulement répétition dans la seconde théorie (reconsolidation) des difficultés rencontrées lors de la validation de la première théorie (consolidation).

Il faut quand même reconnaître l'importance des études qui ont eu des résultats négatifs, ce qui est d'autant plus vrai au sujet de la reconsolidation d'anciens souvenirs. Les études semblent montrer un gradient de fragilité en fonction de l'âge du souvenir, et la réponse à la question suivante demeure inconnue à ce jour : les souvenirs les plus anciens peuvent-ils être tout de même

reconsolidés lorsque réactivés, par exemple avec une séance de réactivation plus longue ou plus intense, ou bien est-ce que le gradient de fragilité mène à une impasse, où les souvenirs ne peuvent plus être reconsolidés à partir d'un certain âge? Pour que la théorie de la reconsolidation soit validée, il faut que les souvenirs anciens puissent être reconsolidés, sinon la reconsolidation ne serait rien de plus qu'une consolidation étendue (Alberini, 2011). Comme il y a aussi eu plusieurs résultats positifs dans le domaine, où il a été possible de bloquer la reconsolidation de souvenirs de plus de 30 jours (Debiec, et al., 2002; Robinson & Franklin, 2010), et qu'un résultat positif a davantage de valeur qu'un résultat négatif (Nader & Einarsson, 2010), on ne peut rejeter la validité de la théorie sur la base de ces études négatives. L'hypothèse de la reconsolidation semble la plus plausible à ce jour pour expliquer les déficits comportementaux post-réactivation chez l'animal et l'humain, déficits attribués à la dégradation de la trace mnésique.

Les recherches futures devront tout de même nous éclairer sur ce point d'importance. Une validation de la théorie de la reconsolidation permettrait le développement de nouvelles approches dans le traitement de psychopathologies ayant un souvenir de peur à la base des symptômes, tel que le TSPT. L'application de cette théorie au traitement du TSPT serait intéressante, surtout dans la perspective où le blocage de la reconsolidation (par le propranolol) paraît uniquement agir sur la mémoire émotionnelle au niveau de l'amygdale, laissant la mémoire déclarative de l'événement intacte (Soeter & Kindt, 2010). Autrement dit, les patients conserveraient le souvenir de leur événement traumatique à la fin du traitement (mémoire déclarative intacte), mais ils éprouveraient une anxiété

moins intense lors de la remémoration de l'événement (dégradation du souvenir de peur). Des résultats encourageants ont été obtenus récemment dans une série d'études de cas auprès de patients souffrant d'un TSPT chronique (Brunet, et al., 2011), bien que des études d'efficacité contrôlée avec randomisation à double-insu seront nécessaires afin de démontrer le potentiel clinique de cette approche, une étape nécessaire avant que d'arriver éventuellement dans le bureau du clinicien.

D'autres recherches devront aussi, bien entendu, poursuivre plus avant la validation de la théorie de la reconsolidation. Si jamais la théorie de la reconsolidation devient invalide, il demeurera à élucider les ingrédients thérapeutiques à la base des résultats obtenus récemment dans les études ci-haut mentionnées, auprès de patients souffrant d'un TSPT chronique (Brunet, et al., 2008; Brunet, et al., 2011).

Références

- Alberini, C. M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends in Neurosciences*, 28(1), 51-56.
- Alberini, C. M. (2007). Reconsolidation: the Samsara of Memory Consolidation. *Debates in Neurosciences*, 1, 17-24.
- Alberini, C. M. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 5, 12.
- Alberini, C. M., Milekic, M. H., & Tronel, S. (2006). Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(9), 999-1008.
- Boccia, M. M., Blake, M. G., Acosta, G. B., & Baratti, C. M. (2006). Post-retrieval effects of icv infusions of hemicholinium in mice are dependent on the age of the original memory. *Learning & Memory*, 13(3), 376-381.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.
- Brunet, A., Orr, S. P., Robertson, K., Tremblay, J., 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., et al. (2011).

Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 547-550.

Cahill, L., McGaugh, J. L., & Weinberger, N. M. (2001). The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 578-581.

Cocoz, V., Maldonado, H., & Delorenzi, A. (2011). The enhancement of reconsolidation with a naturalistic mild stressor improves the expression of a declarative memory in humans. *Neuroscience*, 185, 61-72.

Coureaud, G., Languille, S., Schaal, B., & Hars, B. (2009). Pheromone-induced olfactory memory in newborn rabbits: Involvement of consolidation and reconsolidation processes. *Learning & Memory*, 16(8), 470-473.

Debiec, J., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 36(3), 527-538.

Dudai, Y. (2006). Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2), 174-178.

Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 44(1), 93-100.

- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, *24*(42), 9269-9275.
- Eisenberg, M., & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears don't die. *The European Journal of Neuroscience*, *20*(12), 3397-3403.
- Eisenberg, M., Kobilov, T., Berman, D. E., & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*, *301*(5636), 1102-1104.
- Forcato, C., Argibay, P. F., Pedreira, M. E., & Maldonado, H. (2009). Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: the relevance of the reminder structure. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(1), 50-57.
- Forcato, C., Rodriguez, M. L., Pedreira, M. E., & Maldonado, H. (2010). Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiology of Learning and Memory*, *93*(1), 77-84.
- Frankland, P. W., Ding, H. K., Takahashi, E., Suzuki, A., Kida, S., & Silva, A. J. (2006). Stability of recent and remote contextual fear memory. *Learning & Memory*, *13*(4), 451-457.
- Hernandez, P. J., & Kelley, A. E. (2004). Long-term memory for instrumental responses does not undergo protein synthesis-dependent reconsolidation upon retrieval. *Learning & Memory*, *11*(6), 748-754.

- Hupbach, A., Hardt, O., Gomez, R., & Nadel, L. (2008). The dynamics of memory: context-dependent updating. *Learning & Memory, 15*(8), 574-579.
- Inda, M. C., Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2011). Memory retrieval and the passage of time: from reconsolidation and strengthening to extinction. *The Journal of Neuroscience, 31*(5), 1635-1643.
- Kelly, A., Laroche, S., & Davis, S. (2003). Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in hippocampal circuitry is required for consolidation and reconsolidation of recognition memory. *The Journal of Neuroscience, 23*(12), 5354-5360.
- Kindt, M., & Soeter, M. (2011). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*.
- 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.
- Lagasse, F., Devaud, J. M., & Mery, F. (2009). A switch from cycloheximide-resistant consolidated memory to cycloheximide-sensitive reconsolidation and extinction in *Drosophila*. *The Journal of Neuroscience, 29*(7), 2225-2230.
- Lattal, K. M., & Abel, T. (2004). Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*(13), 4667-4672.

- Lee, J. L., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science*, *304*(5672), 839-843.
- Lee, J. L. C. (2010). Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, *4*(168), 1-10.
- McGaugh, J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, *153*(742), 1351-1358.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, *287*(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L. (2004). Memory reconsolidation hypothesis revived but restrained: theoretical comment on Biedenkapp and Rudy (2004). *Behavioral Neuroscience*, *118*(5), 1140-1142.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, *324*(5929), 951-955.
- Muller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre von Gedächtnis. *Zeitschrift für Psychologie, Ergänzungsband 1*, 1-300.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences*, *26*(2), 65-72.
- Nader, K., & Einarsson, E. O. (2010). Memory reconsolidation: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 27-41.

- Nader, K., & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 224-234.
- Nader, K., Hardt, O., & Wang, S. H. (2005). Response to Alberini: right answer, wrong question. *Trends in Neurosciences*, *28*(7), 346-347.
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*(6797), 722-726.
- Perez-Cuesta, L. M., & Maldonado, H. (2009). Memory reconsolidation and extinction in the crab: mutual exclusion or coexistence? *Learning & Memory*, *16*(11), 714-721.
- Power, A. E., Berlau, D. J., McGaugh, J. L., & Steward, O. (2006). Anisomycin infused into the hippocampus fails to block "reconsolidation" but impairs extinction: the role of re-exposure duration. *Learning & Memory*, *13*(1), 27-34.
- Przybylski, J., Roulet, 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.
- Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioral Brain Research*, *84*(1-2), 241-246.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, *9*, 402-407.

- Riccio, D. C., Moody, E. W., & Millin, P. M. (2002). Reconsolidation reconsidered. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37(4), 245-253.
- Robinson, M. J., & Franklin, K. B. (2010). Reconsolidation of a morphine place preference: impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research*, 213(2), 201-207.
- Robinson, M. J., Ross, E. C., & Franklin, K. B. (2011). The effect of propranolol dose and novelty of the reactivation procedure on the reconsolidation of a morphine place preference. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 281-284.
- Rossato, J. I., Bevilacqua, L. R., Izquierdo, I., Medina, J. H., & Cammarota, M. (2010). Retrieval induces reconsolidation of fear extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(50), 21801-21805.
- Salinska, E., Bourne, R. C., & Rose, S. P. (2004). Reminder effects: the molecular cascade following a reminder in young chicks does not recapitulate that following training on a passive avoidance task. *The European Journal of Neuroscience*, 19(11), 3042-3047.
- Sangha, S., Scheibenstock, A., & Lukowiak, K. (2003). Reconsolidation of a long-term memory in *Lymnaea* requires new protein and RNA synthesis and the soma of right pedal dorsal 1. *The Journal of Neuroscience*, 23(22), 8034-8040.

- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, *463*(7277), 49-53.
- Schiller, D., & Phelps, E.A. (2011) Does reconsolidation occur un humans? *Frontiers in Beharioval Neuroscience*, *5*(24), 1-12.
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2010). Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, *94*(2), 153-157.
- Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *94*(1), 30-41.
- Strange, B. A., Kroes, M. C., Fan, J. E., & Dolan, R. J. (2010). Emotion causes targeted forgetting of established memories. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, *4*, 175.
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience*, *24*(20), 4787-4795.
- Tronel, S., Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2005). Linking new information to a reactivated memory requires consolidation and not reconsolidation mechanisms. *PLoS Biology*, *3*(9), 1630-1638.

- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, *425*(6958), 616-620.
- Yamada, D., Zushida, K., Wada, K., & Sekiguchi, M. (2009). Pharmacological discrimination of extinction and reconsolidation of contextual fear memory by a potentiator of AMPA receptors. *Neuropsychopharmacology*, *34*(12), 2574-2584.
- Zhao, L.-Y., Sun, L.-L., Shi, J., Li, P., Zhang, Y., & Lu, L. (Sous presse). Effects of β -adrenergic receptor blockade on drug-related memory reconsolidation in abstinent heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*.

CHAPITRE III

TRAUMA REACTIVATION UNDER THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL
DECREASES POSTTRAUMATIC STRESS SYMPTOMS AND DISORDER : 3

OPEN-LABEL TRIALS

Article publié à *Journal of Clinical Psychopharmacology* en 2011.

Apport de l'étudiant à l'article

Collecte des données : Il s'agit d'une étude multi-sites, dont la collecte de données s'est effectuée à Montréal, Boston et Toulouse. L'auteur de la présente thèse a participé uniquement à la collecte des données à Montréal. Des 42 patients ayant été traités au total dans cette étude, 67% d'entre eux (28 patients) ont été traités à Montréal. L'auteur de cette thèse a coordonné l'étude à Montréal, il a participé au recrutement dans les journaux et a effectué la totalité du triage téléphonique, des 108 évaluations et des 168 séances de traitement.

Analyses statistiques : L'auteur de la thèse a effectué l'ensemble des analyses statistiques.

Rédaction de l'article : L'auteur de cette thèse a rédigé l'ensemble de l'article, sous la supervision d'Alain Brunet.

Apport des co-auteurs : Alain Brunet est le chercheur principal du projet de recherche, il a développé le devis, il a supervisé la collecte des données et les analyses statistiques, il a supervisé le processus de rédaction de l'article et a révisé l'article. Jacques Tremblay a participé à la conception du devis, il a effectué à Montréal les évaluations médicales pour juger de la présence de critères d'exclusion médicales et a prescrit le propranolol, et il a révisé l'article. Éric Bui a participé à l'évaluation et au traitement des patients à Toulouse, et a révisé l'article. Émilie Thomas a aidé au recrutement des patients à Montréal, et a révisé l'article. Scott Orr a participé à la conception du devis, à l'évaluation des patients à Boston, et il a révisé l'article. Abdelmadjid Azzoug a travaillé comme infirmier à Montréal, s'assurant que le propranolol était bien toléré chez les patients, et a révisé l'article. Philippe Birmes a participé à la conception du devis, il a coordonné l'étude à Toulouse, il a été impliqué dans l'évaluation et le traitement et a

révisé l'article. Roger Pitman a participé activement dans la conception du devis, il a coordonné l'étude à Boston, il a participé à l'évaluation et au traitement et a révisé l'article.

Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases Post-traumatic
Stress Symptoms and Disorder: 3 Open-Label Trials

Alain Brunet¹²³⁵, Ph.D., Associate Professor of Psychiatry.

Joaquin Poundja¹⁴, B.Sc., Doctoral candidate in Clinical Psychology.

Jacques Tremblay¹², M.D., Assistant Professor of Psychiatry.

Éric Bui⁵, M.D., Chef de Clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux.

Émilie Thomas¹⁴, B.Sc., Doctoral Candidate in Clinical Neuropsychology.

Scott P. Orr⁶, Ph.D., Associate Professor of Psychology in Psychiatry.

Abdelmadjid Azzoug¹⁴, B.Sc., Doctoral Student in Nursing - Nurse.

Philippe Birmes⁵, M.D., Ph.D., Professeur des Universités – Praticien Hospitalier.

& Roger K. Pitman⁶, M.D., Professor of Psychiatry.

Funding: A.B. thanks the *Fonds de recherche en santé du Québec* (FRSQ) for a salary award. J.P. and É.T. received a doctoral and a master's fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), respectively. Expenses for A.B.'s trip to Toulouse were reimbursed by the *Fondation pour la recherche médicale* (FRM), and the study was founded in Toulouse only by Université Toulouse 3. Expenses for S.O and J.T.'s travel expenses were reimbursed by a grant from the U.S. Army, and also for J.T. by the Canadian Institutes of Health Research. We thank Pierre Lamy, Rémy Klein, and Sandrine Grudé for their assistance in conducting the Toulouse trial.

Keywords: reconsolidation, memory, beta-blockers, treatment, traumatic stress, neuroplasticity.

1. Douglas Mental Health University Institute, Montréal, QC, Canada.

2. McGill University, Montréal, QC, Canada.

3. Correspondance author: Douglas Mental Health University Institute, 6875 LaSalle boulevard (E-4114), Montréal, QC, Canada, H4H 1R3.

4. Université de Montréal, QC, Canada

5. Laboratoire du Stress Traumatique (JE 2511), Université Toulouse 3 and CHU de Toulouse, Toulouse, France.

6. Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, MA, USA.

The β -adrenergic receptor blocker propranolol, when administered shortly after the reactivation of conditioned fear and other memories, can reduce the strength of those memories through blockade of reconsolidation in animals (1). Propranolol can also reduce the strength of newly acquired emotional memories in healthy participants (2) and in some (3, 4) –but not all (5)- trauma-exposed clinical samples. Propranolol may also attenuate the emotional strength of long-standing traumatic memories in PTSD and therefore represent a novel treatment approach. In a small randomized controlled trial (6), post-reactivation propranolol produced a decrease one week later in physiologic responding during traumatic script-driven imagery. Propranolol also reduced PTSD symptoms, but the advantage over placebo, 19% vs. 11%, was not significant. However, only one dose of treatment was provided in this proof-of-concept study. We wondered whether a greater number of treatment sessions would lead to a clinically meaningful improvement, and whether this improvement would be long lasting. Here we report on the results of three independent open-label trials designed to examine these questions.

Method

Participants. Participants were aged 18-65 and met DSM-IV-TR criteria for chronic PTSD. Exclusion criteria included a history of traumatic brain injury; a current or past psychotic, bipolar, or substance dependence disorder; a previous adverse reaction to a β -blocker; current use of a medication that could involve dangerous interactions with propranolol, including antidepressants that are cytochrome P450 2D6 inhibitors (antidepressants with no such interactions were not an exclusion criteria); a medical condition that contraindicated the administration of propranolol (e.g., asthma, heart problems, diabetes); pregnancy or breast-feeding; or participation in any form of

psychotherapy other than supportive. Participants gave written informed consent. All procedures approved by the local ethics committee.

Study design and procedures. Study 1 involved 28 participants recruited via the newspaper in Montreal (Qc), Canada. These participants reported the following index traumatic events: motor vehicle accident (3), participation in a military UN peacekeeping mission (3), physical assault (5), assault with a weapon (2), sexual abuse (3), incest (5), severe physical abuse during childhood (3), or other (4). The study comprised a pre-treatment assessment, six treatment sessions, a post-treatment assessment, and a 6-month follow-up. Participants were 96% Caucasian and 68% female, with a mean age of 37.9 years ($SD = 9.5$), and a mean time elapsed since the traumatic event of 201.4 months ($SD = 178.3$, range 3-540, median = 180). Comorbidity determined from a structured interview (7) included major depressive disorder (MDD; 8), social phobia (8), obsessive-compulsive disorder (OCD; 6), generalized anxiety disorder (GAD; 5), panic disorder with (PD; 2) and without (5) agoraphobia, agoraphobia without panic (2), bulimia (3), and anorexia nervosa (1).

Study 2 involved seven participants recruited by word of mouth in Boston (MA), USA. These participants reported the following index traumatic events: motor vehicle accident (2), physical assault (1), assault with a weapon (1), rape (1), witness to family member's fatal illness (1), and military combat (1). The study comprised a pre-treatment assessment, six treatment sessions, a post-treatment assessment, and a 6-month follow-up. Participants were 100% Caucasian and 71% female, with a mean age of 40.1 years ($SD = 11.8$), and a mean time elapsed since the traumatic event of 120.0 months ($SD =$

118.0, range 36-312, median = 132). Comorbidity (7) included: MDD (3), and PD without agoraphobia (2).

Study 3 involved 32 participants taking part in an ongoing longitudinal study examining the long-term outcome of an industrial disaster that had occurred in Toulouse, France (8). Seven participants were treated with propranolol, and 25 refused treatment but agreed to serve as controls by taking part in six-month post-disaster (performed previously), pre-treatment, post-treatment, and six-month follow-up assessments. The treated participants completed the assessments as well as six treatment sessions (as in Study 1 and 2). Treated participants were 71% female and 100% Caucasian, with a mean age of 46.7 ($SD = 18.3$) years. The controls were 52% male and 100% Caucasian, with a mean age of 47.9 ($SD = 15.7$) years. The two groups did not significantly differ on gender or age. The time elapsed since the traumatic event for all participants was 78 months. Comorbidity (7) in the treated participants included: MDD (3), social phobia (1), OCD (1), GAD (1), and agoraphobia without panic (2). Comorbidity data for the untreated controls are unavailable due to their more limited involvement.

PTSD Measures. PTSD symptom score and diagnosis was determined by the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) (9) before and after treatment and at follow-up in Studies 1 and 2. Inter-session improvement was measured weekly in Study 1 with the PTSD Checklist (PCL) (10) *prior to* each treatment. In Study 3, PTSD severity was measured by the PCL administered 6-month post-disaster, before and after treatment, and at follow-up. In the treated group, PTSD was diagnosed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (11).

Study medication. Propranolol hydrochloride is a non-selective synthetic β_1 and β_2 -adrenoreceptor antagonist that crosses the blood brain barrier. Study 1 used a dose of 0.67mg/kg short-acting (SA) oral propranolol in the first session. Ninety minutes later an additional 1mg/kg of long-acting (LA) oral propranolol was administered, provided that systolic blood pressure had not fallen by 10 mmHg or more, to lower than 100 mmHg and that the SA dose was well tolerated, all of which were the case for every participant. In the subsequent sessions, the SA and LA doses were given simultaneously. The modal dose used was 40mg SA and 60mg LA, with means of 47.8mg and 71.1mg, respectively. Study 2 used the same protocol as Study 1, but with fixed doses of 40mg SA and 80mg LA. Study 3 used 40mg SA in the first session, followed 90 min. later by 80mg LA. In the subsequent sessions, only the 80mg LA was administered. There were no serious adverse events and very few side effects, essentially limited to mild sedation.

Treatment protocol. Ninety minutes after their first dose of propranolol, participants provided a written (Studies 1 and 3) or oral (Study 2) account of the index event that led to their current PTSD. During subsequent treatment sessions, 90 min. after ingesting propranolol, they read aloud (or re-narrated in Study 2) their trauma account to the interviewer “as if they were back in the experience once again.” Treatment sessions were purposefully kept short (< 15-20 min.) to minimize extinction.

Data analysis. Study 1 data were analyzed using repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with nine measurement times (pre-treatment, treatment sessions 1-6, post-treatment, and follow-up), and PCL score as the outcome measure. The data were also analyzed using a repeated-measures ANOVA, with three measurement times (pre-

treatment, post-treatment, follow-up), and the CAPS score as the outcome measure. Study 2 data were analyzed using repeated-measures ANOVA with three measurement times (pre-treatment, post-treatment, follow-up), with the CAPS score as the outcome measure. Study 3 data were analyzed using a Group (treated vs. untreated) x Time (6-month post-disaster, pre-treatment, post-treatment, and follow-up) repeated-measures ANOVA, and PCL score as the outcome measure. Degrees of freedom were Greenhouse-Geisser corrected. A two-sided p -value < 0.05 conferred statistical significance. Effect sizes were calculated as if the measures were independent, not paired, providing a more conservative estimate of treatment effect.

Results

Study 1. As shown in Figure 1, mean (SD) PCL total scores at pre-treatment, treatment sessions 1-6, post-treatment and follow-up were, respectively: 60.4 (11.4), 53.3 (11.6), 49.8 (13.5), 46.8 (13.2), 45.7 (14.0), 44.0 (13.1), 40.5 (15.8), 37.9 (14.9), 36.0 (15.1). The decrease in PTSD scores across time was highly significant, $F(4.05, 109.40) = 22.31, p < 0.001$. The pre- vs. post-treatment contrast was significant, $t(27) = 8.81, p < 0.001$, as was the pre-treatment vs. follow-up contrast, $t(27) = 8.22, p < 0.001$. These contrasts translated into very large effect sizes of Cohen's $d = 1.70$ and $d = 1.82$. This corresponded to symptomatic improvements of 52% and 56% respectively. Mean (SD) CAPS scores at pre-treatment, post-treatment and follow-up assessments were, respectively: 71.8 (18.6), 45.8 (21.9) and 42.7 (24.6). The decrease in PTSD scores across time was highly significant, $F(2, 54) = 38.05, p < 0.001$. On the CAPS, 20/28 participants (71%) no longer met the full criteria for PTSD at follow-up.

Study 2. Mean (SD) CAPS total scores at pre-treatment, post-treatment and follow-up were, respectively: 68.4 (15.8), 35.6 (31.2) and 34.1 (33.2). The repeated-measures ANOVA revealed a significant time effect, $F(2, 12) = 14.03, p < 0.01$. Pre-treatment CAPS scores were significantly higher than post-treatment ($t[6] = 3.96, p < 0.01$) and follow-up scores ($t[6] = 3.79, p < 0.01$). These contrasts translated into very large effect sizes of $d = 1.33$ and $d = 1.32$ and improvements of 48% and 50% respectively. Furthermore, 5/7 (71%) of the participants no longer met full criteria for PTSD at follow-up.

Study 3. Mean (SD) PCL scores at six-months post-disaster, pre-treatment, post-treatment and follow-up were, respectively, for the treatment group: 60.9 (5.3), 60.7 (4.1), 41.0 (4.3) and 38.4 (3.6); and for the control group: 59.7 (2.5), 61.7 (2.3), 58.7 (2.7) and 58.7 (2.8). There was a significant Group x Time interaction, $F(1.83, 54.99) = 11.61, p < 0.001$. As expected, the groups did not differ significantly from each other at the six-months post-disaster ($t[30] = 0.21, p = 0.83$) and pre-treatment ($t[30] = 0.20, p = 0.84$) assessments, but did differ at the post-treatment ($t[30] = 3.16, p < 0.01$) and follow-up ($t[30] = 3.57, p < 0.01$) assessments. The treatment effect sizes were $d = 1.77$ in the propranolol vs. $d = 0.24$ in the control group at post-treatment, and Cohen's $d = 2.19$ vs. $d = 0.23$ at follow-up. Pre- to post-treatment PTSD symptom improvement in the propranolol group was 45% vs. 7% in the controls. At follow-up these improvements were 51% vs. 7%. Six of the 7 (86%) treated participants no longer met the criteria for PTSD at follow-up, compared to 2/25 (8%) untreated participants, $p < 0.001$ (Fisher's exact test).

Discussion

In three independent studies, six brief trauma reactivation sessions under the influence of propranolol brought about large PTSD symptom improvements. Such results extend our previous placebo-controlled psychophysiological results (6) in two important ways. Firstly, recalling one's traumatic experience under the influence of propranolol received on six occasions, rather than just once, produced a much larger symptom reduction, thereby demonstrating more clearly the clinical potential of this novel approach. The effect sizes reported compare favorably to those produced by exposure-based psychotherapies (12), yet they were obtained using a different approach that involves fewer and shorter sessions, and virtually no side effects. Secondly, the treatment effects were shown to persist over time.

The studies took place in three different countries with men and women, but a lack of participants of minority ethnicity limits the generalizability of the findings. In Study 3, the control group improved minimally over the course of the 6 months. However, conclusions based on this comparison group are limited by factors such as their self-selection against treatment and unmeasured comorbidity.

One explanation for our results is that propranolol blocked the reconsolidation of the traumatic memory, which in turn led to symptom reduction. Although our study lacked the necessary controls to show that reconsolidation blockade was the active therapeutic mechanism, a recent experimental study supported reconsolidation blockade by propranolol as the mechanism underlying the observed reduction in conditioned fear (13). Another potential explanation for the present findings is that the intervention

induced extinction. Although we cannot rule out such an explanation, extinction-based treatment sessions are typically prolonged and involve a greater number of sessions. In fact, brief exposures may exacerbate symptoms (14). Still, this possibility could be examined in future studies by using a placebo reactivation condition. Until then, the conclusion that propranolol was necessary for symptom improvement must await results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The current data make a compelling case for launching a rigorous randomized clinical trial. Positive results would add to the growing literature targeting neuroplasticity as a novel treatment approach for mental disorders (15).

References

1. Alberini CM, Milekic MH, Tronel S. Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2006;63(9):999-1008.
2. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, et al. Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188(4):397-407.
3. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry* 2003;54(9):947-9.
4. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry* 2002;51(2):189-92.
5. Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE, et al. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress* 2007 ;20(6):923-32.
6. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, et al. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2008;42(6):503-6.
7. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured

diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.

8. Birnes P, Brunet A, Coppin-Calmes D, et al. Symptoms of peritraumatic and acute traumatic stress among victims of an industrial disaster. *Psychiatric Services* 2005;56(1):93-5.

9. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *Journal of Traumatic Stress* 1995;8(1):75-90.

10. Blanchard EB, Jones-Alexander J, Buckley TC, et al. Psychometric properties of the PTSD Checklist (PCL). *Behaviour Research and Therapy* 1996;34(8):669-73.

11. First M, Spitzer R, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996.

12. Bradley R, Greene J, Russ E, et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(2):214-27.

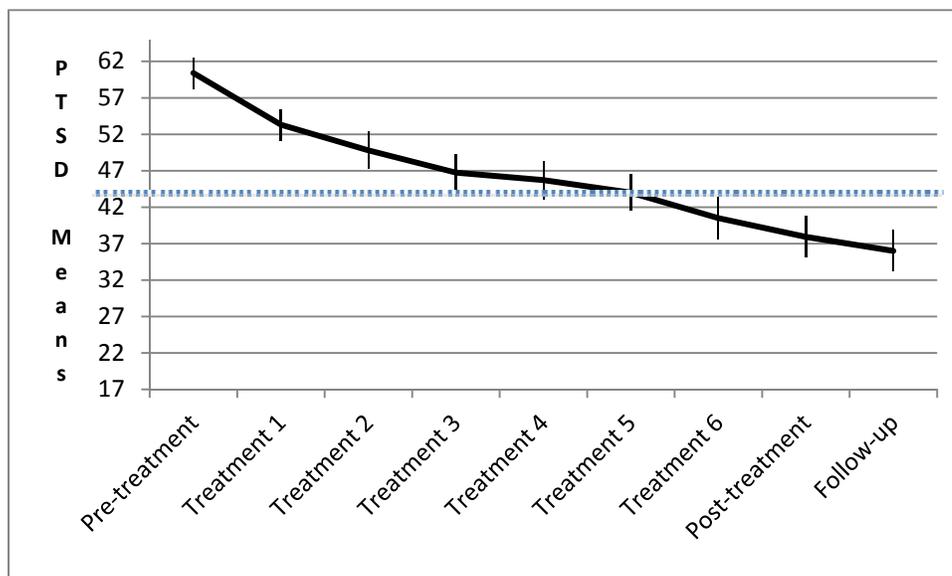
13. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience* 2009;12(3):256-8.

14. Keane TM, Zimering RT, Caddell JM. A behavioral formulation of post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Behavior Therapist* 1985;8(1):9-12.

15. Krystal JH, Tolin DF, Sanacora G, et al. Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. *Drug Discovery Today* 2009;14(13/14):690-7.

Figure 1.

Mean Symptomatic Improvement as a Function of Treatment and at Follow-up Among 28 Individuals Suffering from Longstanding PTSD (Study 1).



Note. The vertical axis indexes the PTSD Checklist (PCL) score for the last seven days, which ranges from 17 (no symptoms at all) to 85. The dashed line score represent the clinical cut-off of 44 above which a diagnosis of PTSD is likely (9). The bars represent standard error. Note: PCL score was assessed *prior to* each session. Sessions from pre-treatment to post-treatment were weekly, and the follow-up was six-month after pre-treatment.

CHAPITRE IV

TRAUMA REACTIVATION UNDER THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL : AN EXAMINATION OF CLINICAL PREDICTORS

Article publié à *European Journal of Psychotraumatology* en 2012.

Apport de l'étudiant à l'article

Collecte des données : La collecte des données effectuée dans le cadre de l'étude du chapitre III (avec 28 patients traités à Montréal) s'est poursuivie, et nous avons ajouté 8 autres patients qui ont complété le traitement, de façon à inclure un total de 36 patients dans l'article. L'apport de l'étudiant sera ici décrit en fonction de l'ensemble de la collecte des données (i.e. pour les 36 patients traités). L'auteur de cette thèse a donc coordonné l'étude, il a participé au recrutement dans les journaux et a effectué la totalité du triage téléphonique, des 221 évaluations et des 216 séances de traitement.

Analyses statistiques : L'auteur de la thèse a effectué les analyses statistiques sous la supervision d'un consultant en statistiques, sauf pour ce qui est des analyses de puissance statistique, effectuées à part entière par le statisticien.

Rédaction de l'article : L'auteur de cette thèse a rédigé l'ensemble de l'article, sous la supervision d'Alain Brunet.

Apport des co-auteurs : Alain Brunet est le chercheur principal du projet de recherche, il a développé le devis, il a supervisé la collecte des données et le processus de rédaction, et il a révisé l'article. Jacques Tremblay a participé à la conception du devis, il a effectué les évaluations médicales pour juger de la présence de critères d'exclusion médicales et a prescrit le propranolol, et il a révisé l'article. Steven Sanche est le consultant en statistiques de l'article, il a supervisé les analyses statistiques et a révisé l'article.

Word count for the body text and references: 6220 words.

Tables: 2.

Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol:
An Examination of Clinical Predictors

Joaquin Poundja⁶⁷, M.Ps., Ph.D. candidate in Clinical Psychology.

Steven Sanche⁸, M.Sc., Statistical consultant.

Jacques Tremblay²⁹, M.D, Assistant Professor of Psychiatry.

& Alain Brunet²⁴¹⁰, Ph.D., Associate Professor of Psychiatry.

The study was funded in part by a grant to the senior author (A.B.) from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Joaquin Poundja holds a doctoral scholarship from the CIHR. Alain Brunet holds a salary award from the *Fonds de recherche en santé du Québec* (FRSQ).

⁶ Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

⁷ Research Center of the Douglas Mental Health University Institute, Montréal, QC, Canada.

⁸ St.Mary's Research Centre, St.Mary's Hospital Centre, Montréal, QC, Canada.

⁹ McGill University, Montréal, QC, Canada.

¹⁰ Corresponding author. Douglas Institute, 6875 LaSalle blvd, Montréal, QC, Canada, H4H 1R3.

Abstract

Background: In two recent studies conducted by our group, a treatment combining propranolol with a brief reactivation session subsequently reduced posttraumatic stress disorder (PTSD) symptom severity and diagnosis, as well as psychophysiological responding during trauma-related script-driven imagery. One likely explanation for those results is that memory reconsolidation was blocked by propranolol. *Objective:* Here, we explored the influence of various predictors on treatment outcome (i.e. PTSD severity), and whether the treated individuals improved in other important domains of functioning associated with PTSD. *Method:* Thirty-three patients with longstanding PTSD participated in a 6-week open-label trial consisting of actively recalling one's trauma under the influence of propranolol, once a week. *Results:* Treated patients reported a better quality of life, less comorbid depressive symptoms, less negative emotions in their daily life and during trauma recollections. Women were also found to improve more than men. Type of trauma (childhood vs. adulthood), time elapsed since trauma, borderline personality traits, depressive symptoms severity, axis I comorbidity, and age did not influence treatment outcome. *Conclusion :* These results must await publication of a randomized-controlled trial to further delineate effectiveness with this novel treatment approach.

Keywords: reconsolidation, memory, beta-blockers, traumatic stress, PTSD, treatment outcome, gender differences.

In a series of three open-label trials, we recently showed that one brief trauma reactivation session per week for 6 weeks under the influence of propranolol reduced Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) diagnosis by 71%-86% and symptom severity by 50%-56% at follow-up (Brunet et al., 2011), with very large effect sizes (Cohen's $d = 1.32$ to 2.19). In contrast, symptoms of a non-randomized control group of individuals declining the treatment improved by only 7%. Although alternate explanations are possible (see Brunet, Ashbaugh et al., 2011), this finding is consistent with reconsolidation theory. Indeed, reconsolidation blockade using the β -adrenergic receptor blocker propranolol, has been shown to subsequently reduce the fear response in animals (Przybylski, Roulet, & Sara, 1999), in healthy humans (Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009), and in PTSD patients (Brunet et al., 2008).

In this paper, we aimed to extend our finding that six weekly trauma reactivation sessions under the influence of propranolol reduced PTSD diagnosis and symptom severity (Brunet, et al., 2011), (i) by exploring the influence of variables in predicting treatment outcome, i.e. predictors of the effect of the treatment in reducing PTSD symptoms over time, and (ii) by examining whether the treated individuals improved in other important domains beyond their PTSD symptomatology. This work is much needed in order to further delineate the possibilities of this potentially novel treatment approach in psychiatry.

First Objective: Predictors of Treatment Outcome

Many variables can have an impact on the treatment of PTSD (Karatzias et al., 2007; Tarrier, Sommerfield, Pilgrim, & Faragher, 2000; Taylor, 2003). We will thus

examine whether there are predictors which have an influence on clinical improvement from pre- to post-treatment. It is important to identify predictors of outcome when developing a new treatment, to identify which patients would be more likely to benefit from treatment, and even more important since this treatment is based on reconsolidation blockade, a new emerging theory. A literature review suggested three families of variables (potential predictors): (a) sociodemographic variables; (b) trauma-related variables; and (c) psychiatric comorbidity.

Sociodemographic variables. According to a body of literature, age has generally no impact on PTSD treatment outcome (e.g., Karatzias, et al., 2007), but gender may have such an effect. Cognitive behavioral therapy (CBT) and Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) have often shown to be more effective in women (Karatzias, et al., 2007; Tarrier, et al., 2000), although some studies didn't find such gender differences (e.g., Ehlers, Clark, Hackmann, McManus, & Fennell, 2005). In pharmacological treatments, results are inconsistent; for example, women may respond better than men to SSRI's, at least in MDD studies (Baca, Garcia-Garcia, & Porrás-Chavarino, 2004; Kornstein, Schatzberg, Thase, Yonkers, McCullough, Keitner, et al., 2000; Seedat, Stein, & Carey, 2005), although in PTSD patients, there would be no gender differences in outcome with other drugs such as venlafaxine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (Rothbaum, Davidson, Stein, Pederson, Musgnung, Tian, et al., 2008).

Comorbidity. Most individuals with longstanding PTSD also suffer from one or more comorbid disorders. Although the relationship of DSM-IV (APA, 2000) Axis I comorbidity with treatment outcome is complex to the point where no consensus has

been reached, some studies suggest that Axis I comorbidity (including depression) does not influence treatment outcome (Davis, Barlow, & Smith, 2010; Forbes, Creamer, Hawthorne, Allen, & Mchugh, 2003; Taylor, 2003). With respect to the Axis II disorders, previous studies have shown that PTSD treatments can be less effective with borderline personality disorder (BPD) patients, or that CBT can suffer from high drop-out rates (e.g. Cloitre & Koenen, 2001; McDonagh et al., 2005; but see Clarke, Rizvi, & Resick, 2008). Despite these inconsistencies in the literature, BPD patients are assumed by clinicians to benefit less from treatments for Axis I disorders, and BPD is typically an exclusion criterion in randomized controlled trials for PTSD (Clarke, et al., 2008).

Trauma-related variables. Longstanding PTSD may be more difficult to treat than acute PTSD (Foa, Keane, Friedman, & Cohen, 2008), despite inconsistent results on that matter (e.g., Ehlers, Clark, Hackmann, McManus, & Fennell, 2005). Also, trauma type may have an impact on treatment outcome: despite some positive results in the treatment of adults suffering from childhood trauma (Taylor & Harvey, 2010), it remains that childhood trauma is rarely addressed in randomized controlled trials (Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005), and that complex PTSD seems to have a less favourable prognosis (Ford & Kidd, 1998) because of a more severe clinical profile.

Second Objective: Going Beyond the Core PTSD Symptoms

According to several authors (Gladis, Gosch, Dishuk, & Crits-Christoph, 1999; Schnurr & Lunney, 2008; Wilson & Cleary, 1995), a sound treatment should not only reduce the disorder's core symptoms, but should also improve other domains of functioning. For instance, quality of life is a central element in psychopathology and its

improvement should be a treatment goal (Schnurr & Lunney, 2008). Depressive symptoms are also particularly prevalent in patients suffering from PTSD, and some treatments geared primarily at PTSD reduction have been shown to also reduce depressive symptom severity (e.g., Foa et al., 2005). Finally, since emotions affect memory in PTSD (Sotgiu & Galati, 2007), and since we believe that the treatment effectiveness is explained by reconsolidation blockade, we examined whether patients report less negative emotions in their daily life, and whether they experience less negative emotions when actively recollecting the traumatic event at the end of their treatment.

Study Hypotheses

Objective 1. Using an open-label study design, we formulated the following hypotheses about the influence of sociodemographic variables on the effectiveness of the treatment: (a) age would have no impact on treatment effectiveness, and (b) women would improve more than men on PTSD symptoms during the treatment. With comorbidity, we hypothesized that (c) the number of current Axis I comorbidities, and (d) that depressive symptom scores would have no impact on treatment effectiveness, and that (e) higher scores on borderline personality disorder traits would reduce treatment effectiveness. With respect to trauma-related variables, we hypothesized that (f) higher time elapsed since trauma would reduce treatment effectiveness, and that (g) trauma type would impact treatment effectiveness, where patients with childhood trauma would improve less than those with adult trauma on PTSD symptoms.

Objective 2. We hypothesized that the following domains of functioning would also improve with the treatment: (a) quality of life, (b) comorbid depressive symptoms,

(c) negative emotions in daily life, and (d) negative emotions when recollecting the traumatic event.

Method

Participants

Inclusion/exclusion criteria. The study participants met the DSM-IV criteria for chronic PTSD, were 18-65 years old, and fluent in either French or English. Exclusion criteria included a history of traumatic brain injury; a current or past psychotic, bipolar, or substance dependence disorder; severe dissociative tendencies; a previous adverse reaction to a β -blocker; current use of a medication that could involve dangerous interactions with propranolol, including antidepressants that are cytochrome P450 2D6 inhibitors; a medical condition that contraindicated propranolol administration (e.g., asthma, heart problems, diabetes); pregnancy or breast-feeding; or participation in any form of psychotherapy other than supportive.

Sociodemographic. Thirty-six participants were recruited via newspapers. Two were excluded because of invalid answers (filling out questionnaires at random), and one because a possible traumatic brain injury history. Thirty-three participants were included in the analyses. Of those, 26 participants were recruited from the open label study (Brunet, et al., 2011), and seven others were recruited via additional newspapers advertisement. These 33 participants were mostly Caucasian (91%), female (70%), with a mean age of 37.7 ($SD = 11.2$) years, and mean time elapsed since trauma was 16.06 ($SD = 13.38$) years. They reported the following index traumatic events: motor vehicle accident (4), participation in a United Nation peacekeeping mission (4), physical assault

(7), sexual abuse (4), incest (6), severe physical abuse during childhood (4), or other traumatic experiences (4).

Comorbidity. Current DSM-IV axis I comorbid psychiatric disorders, as measured with the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), included: major depressive disorder (24%), social phobia (24%), generalized anxiety disorder (18%), obsessive-compulsive disorder (15%), panic disorder with (9%) and without (15%) agoraphobia, agoraphobia without panic (6%), bulimia (6%), and anorexia nervosa (3%).

Ethics Approval, Informed Consent, and Participants' Compensation

The study was approved by the ethics committee of the Douglas Mental Health University Institute, and by Health Canada. Participants gave written informed consent. A compensation of \$250 was provided for the assessment sessions. All assessments and treatments were conducted by a supervised doctoral-level candidate in clinical psychology.

Psychodiagnostics and Psychometrics

The main outcome measures were the PTSD Checklist (PCL) (Weathers, Litz, Herman, Huska, & Keane, 1993) and the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) (Blake et al., 1995). The self-report PCL was selected in order to monitor weekly change (Miles, Marshall, & Schell, 2008) in PTSD symptoms; it was employed at pre-treatment, during all six treatment sessions, at post-treatment and follow-up. One should note that the PCL ranges from 17 (no PTSD symptoms whatsoever) to 85. Because we had few Anglophone patients, we report here only Cronbach alphas of the French versions of all questionnaires. With the PCL, a Cronbach alpha of .87 was found in this study. The

CAPS is considered to be the gold standard semi-structured interview for PTSD, it provides both a PTSD diagnosis and a severity score (range: 0-136), and was administered at pre-treatment, post-treatment and follow-up.

The other questionnaires used are: (a) the self-report Borderline Personality Inventory (BPI) (Leichsenring, 1999), which provides both a continuous score and a cut-off score for borderline personality disorder, at pre-treatment only; in our study, a Cronbach alpha of .90 was found; (b) the self-report Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), which assesses for current severity of depressive symptoms, at pre-, post-treatment, and follow-up; it had a Cronbach alpha of .90 at pre-treatment; (c) the self-report World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) (WHOQOL Group, 1998), which assesses current quality of life in four domains, physical, psychological, social and environmental, at pre-, post-treatment and follow-up; Cronbach alphas were the following: .67 for physical, .62 for psychological, .53 for social, .73 for environmental; (d) the self-report Differential Emotions Scale IV (DES-IV) (Izard, Libero, Putnam, & Haynes, 1993), which provides a general score for levels of emotions in daily life, and a score for interest, joy, surprise, disgust, contempt, hostility, fear, sadness, shame, anger, shyness, and guilt, at pre-, post-treatment and follow-up; a Cronbach alpha of .85 was found for negative emotions; (e) the self-report Traumatic Emotions Questionnaire to assess the emotional intensity of the traumatic memory, based on a questionnaire developed by Sotgiu and Galati (2007). We kept eight of the 13 emotions assessed by Sotgiu and Galati (2007), which were most appropriate for traumatic memories, precisely fear, anger, sadness, disgust, guilt, shame, proudness and serenity, but instead of a 4-point scale, we used a 11-point scale ranging

from 0 (no emotion) to 10 (the most intense emotion one could imagine) in order to avoid floor and ceiling effects. The participants indicated to what extent they felt each of a series of emotions, *today, in the here and now*, when thinking about their traumatic event. This questionnaire was used at pre- and post-treatment and at follow-up. It had a very high internal consistency for negative emotions, with a Cronbach alpha of .88 at pre-treatment; only negative emotions were used in this study. Finally, we used (f) the structured interview Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), to assess DSM-IV axis I psychiatric comorbidity, at pre-treatment only.

Study Medication and Dosage

Propranolol hydrochloride is a non-selective synthetic β_1 and β_2 -adrenoreceptor antagonist that crosses the blood brain barrier. We used a first dose of 0.67mg/kg of propranolol short-acting (SA). Ninety minutes later, if systolic blood pressure had not fallen by 30 percent or more from its original value, a dose of 1mg/kg propranolol long-acting (LA) was given, followed by the first treatment session. Because all subjects tolerated the doses well in the first treatment session, both doses were given simultaneously for the remaining treatment sessions.

Assessment and treatment sessions

There was a pre-treatment assessment session, followed by six treatment sessions and a post-treatment session, all eight sessions held on a weekly basis. Follow-up was three months after post-treatment. This time course of the treatment was homogeneous for all patients.

First Treatment Session

At the onset of treatment, a physician examined patients, and then authorized the administration of propranolol along with a light snack (Walle et al., 1981). A registered nurse monitored vital signs every 30 minutes for three hours while the participant sat quietly into a small private hospital room.

After receiving the second dose of propranolol, participants described in writing the event(s) that led to their current PTSD, with as many contextual and emotional details as possible, and involving all sensory modalities. Participants also circled from a list of bodily responses those they remembered as having accompanied their experience. The interviewer reviewed the participant responses, and asked them to clarify or expand on certain details as necessary. Trauma narratives had a mean number of 1000.5 words ($SD = 657.4$). These narratives were typed and subsequently used to reactivate the traumatic memory during the following treatment sessions.

Following Treatment Sessions

Ninety minutes after taking propranolol, participants read aloud their trauma narrative once to the interviewer, as if they were back into the experience once again. The interviewer facilitated this process by asking occasional questions; preventing the participant from wandering off the traumatic event, and encouraging participant to focus on aspects of the traumatic event that either continued to provoke emotional distress, or had not yet been described. More specifically, the interviewer asked: Would you please tell me what occurred? What did you think would happen to you? How did you feel about that? How do you feel right now? What happened next? Is there anything particular about the memory of this event that continues to upset you? Is there anything about the event,

or your reactions at the time, that you haven't told me about so far? Has your memory changed since last week? How so? Additional or missing parts of the memory were thereafter included into the trauma narrative.

Data and Statistical Procedures

The data approximated normal distribution; qq-plots, skewness and kurtosis tests confirmed normality. Some participants had missing data on an entire questionnaire. Out of 297 self-report questionnaires on PTSD, only five were missing and no computation strategy was employed, as mixed models are particularly efficient at handling missing data (Gueorguieva & Krystal, 2004; West, Welch, & Galecki, 2006).

Five participants did not fill out the borderline personality traits questionnaire. Also, 12 participants did not fill out the other questionnaires used to test the second objective of this study. We started to use these questionnaires after the 12 first participants in our study, at pre-, post-treatment and follow-up. Again, no computation strategy was employed to impute data, as mixed models are efficient at handling missing data.

First Objective. A linear mixed model with a random intercept (Brown & Prescott, 2006) was employed to model the change in PTSD symptoms over time. Two measures of PTSD were used as dependant variables, the PCL (8 data points: pre-treatment, six sessions of treatment, post-treatment) and the CAPS (2 data points: pre-treatment and post-treatment). Basic measures of model fit (AIC, BIC) (Brown & Prescott, 2006) were used in order to assess the necessity of using a random slope to model the effect of time. The influence of all variables (potential predictors) on treatment

outcome (i.e., on the change of PTSD symptoms over time) was tested one-by-one, using an interaction term crossing the variable with time. All analyses were controlled for age. The estimated coefficients (β) of the interaction terms are reported. These estimates were based on standardized variables betas to permit the comparison between variables for their modifying effect. Alpha inflation was controlled using the false discovery rate technique (Benjamini & Hochberg, 1995), with the following three families of variables: (a) sociodemographic variables, (b) trauma-related variables, and (c) comorbidity. All the statistical tests performed were two-tailed, with an alpha level of .05, using SPSS (PASW) version 18.

Second Objective. Multiple linear mixed models with a random intercept were used to examine if the following dependant variables significantly improved during the treatment: quality of life in psychological, environmental, physical and social domains, depressive symptoms, negative emotions in daily life, and negative emotions when recollecting the traumatic event. The variables were alternately entered as dependant variables in a mixed model, with three data points: pre-treatment, post-treatment, and follow-up. Alpha inflation was controlled using the false discovery rate technique (Benjamini & Hochberg, 1995).

Power Analysis. Power analyses were performed in order to estimate the probability of not rejecting a null hypothesis in the case of an actual predicting effect on treatment outcome. The mixed model and the associated parameter estimates were used as a basis for digitally simulating data. Multiple potential predictors effect sizes were simulated, and their power to detect an effect was obtained from 1000 iterations.

All obtained measures of power were based on a 95% significance level. The power to detect a significant predicting effect on the treatment outcome was found to be higher with one dependant variable (PCL) than with the other (CAPS). The following considered modifying effects on treatment outcome are based on a variation of one standard deviation of a continuous covariate, or one level of a categorical variable. When considering the interaction effect with a continuous variable, and using a power of 80%, a difference of 12% of the effect of treatment over time (i.e., a difference of 12% of the treatment slope) could be detected for the PCL, and a difference of 52% for the CAPS. These correspond to standardized betas of 0.6 and 13 for PCL and CAPS respectively. When considering the interaction effect with a categorical variable, and using a power of 80%, a difference of 25% of the effect of treatment over time could be detected for the PCL, and a difference of 104% for the CAPS. These correspond to standardized betas of 1.25 and 26 for PCL and CAPS respectively. These values can be used in evaluating the possibility of type II errors in our results.

Results

Recruitment. A first series of advertisement in Montreal's free newspapers yielded approximately 175 phone calls, out of which 52 participants' candidates were invited and came for a PTSD diagnostic assessment. Five candidates did not meet criteria for PTSD, eight met an exclusion criterion and five did not show up for their first treatment session. Six dropped out after the first treatment session. None dropped-out during the remainder of the treatment. Two patients who completed the treatment were removed from the analyses, as they had invalid data on many self-report questionnaires. The treatment completers data was analyzed ($n = 26$). The remaining seven patients that were added to

the 26 were also recruited via newspapers. However, recruitment data is not available for these additional patients.

All patients suffered from chronic PTSD, with a mean time elapsed since trauma of 16.06 ($SD = 13.38$) years. The mean PCL score was 58.3 ($SD = 10.5$) at pre-treatment, 36.3 ($SD = 13.5$) at post-treatment, and 35.5 ($SD = 14.1$) at follow-up. The mean CAPS score was 70.3 ($SD = 19.5$) at pre-treatment, 45.8 ($SD = 23.5$) at post-treatment, and 43.4 ($SD = 24.9$) at follow-up.

T tests for paired samples revealed no significant differences between post-treatment and follow-up for all repeated variables, i.e. PTSD symptoms, depressive symptoms, quality of life, negative emotions when recollecting the traumatic event and in life in general.

Objective 1: Predictors of Treatment Outcome. We used a linear mixed model with random intercept, and all results are shown in Table 1. Diagnostics of the mixed models confirmed normality of residuals and of random intercepts, and found satisfactory variance components in all the analyses.

It is important to note that the β from the PCL cannot be compared with those from the CAPS. Indeed, the calculation of a beta is the division of the change on the Y-axis by the change on the X-axis; the PCL has 8 measurement times and thus the division is by 8, while the CAPS has 2 measurement times and thus the division is by 2. It is therefore expected for the β of the CAPS to be higher than the β of the PCL, which would reflect the difference in measurement points rather than a true difference between the improvement on the CAPS and PCL variables.

We selected three families of variables (potential predictors). The first family is related to sociodemographic variables, age and gender. Using the mixed model, both hypotheses were confirmed, as age did not influence treatment outcome, but gender did, whereby women improved more than men on the PCL, $\beta = 0.99$, $p = 0.025$, and on the CAPS, $\beta = 23.27$, $p = 0.01$. Using the false discovery rate technique (Benjamini & Hochberg, 1995), these p values are still significant.

In a post-hoc analysis, considering the strength of the results with gender, we re-analysed the PCL and CAPS results as a function of gender. On the PCL, women improved from a pre-treatment score of 58.26 ($SD = 10.06$) to a post-treatment score of 34.65 ($SD = 13.28$), yielding a mean improvement of 57%, while men improved from a pre-treatment score of 58.40 ($SD = 12.14$) to a post-treatment score of 40.10 ($SD = 13.81$), yielding a mean improvement of 44%. On the CAPS, women improved from a pre-treatment score of 74.00 ($SD = 19.04$) to a post-treatment score of 42.43 ($SD = 22.92$), yielding a mean improvement of 43%, while men improved from a pre-treatment score of 61.80 ($SD = 18.64$) to a post-treatment score of 53.50 ($SD = 24.23$), yielding a mean improvement of only 13%. However, these differences in gender are lower at follow-up: on the PCL, women improved by 61% and men by 43%, and on the CAPS, women improved by 44% and men by 24%.

The second family of variables is related to trauma-related variables, which are type of trauma (childhood or adult) and time elapsed since trauma. Using the mixed model, type of trauma did not influence treatment outcome, and time elapsed since trauma did influence treatment outcome on the PCL, $\beta = 0.41$, $p = .046$, but not on the CAPS (see Table 1). All p -values became non-significant after using the false discovery

rate procedure (Benjamini & Hochberg, 1995). Contrary to our hypotheses, trauma type and time elapsed since trauma did not influence treatment outcome.

The third family of variables is related to comorbidity: number of current comorbid Axis I mental disorders, current depression severity score, and borderline personality severity score. Variability of these comorbid variables is shown in Table 3. Confirming our hypotheses, the number of current Axis I disorders and current depression severity score did not influence treatment outcome (see Table 1). Contradicting our hypothesis, the borderline personality severity score did not influence treatment outcome. All p values were non-significant.

Objective 2: Improvement in Domains Other than PTSD. We used a linear mixed model with a random intercept, and diagnostics of the mixed models confirmed normality of the residuals and of random intercepts, and found satisfactory negative variance components with all variables, except with three subscales: disgust when recollecting the event, disgust and contempt in daily life, where the normality of residuals or random intercept was not met. Therefore, the analysis of the improvement over time of these subscales is not reported.

All results are shown in Table 2. Using the false discovery rate technique (Benjamini & Hochberg, 1995), only the p -value of .044 is no longer significant (the emotion of shame in daily life). All hypotheses were confirmed, except with respect to the emotion of shame, and quality of life in the physical domain.

Discussion

Following-up on our previous papers showing that the combination of propranolol with brief reactivation sessions of a traumatic memory decreased PTSD symptom severity and diagnosis (Brunet, et al., 2011), and reduced psychophysiological responding during script-driven imagery (Brunet et al., 2008), one objective in this study was to explore the extent of improvement in other health-related domains than PTSD symptoms. As hypothesized, depressive symptoms, negative emotions when recollecting the traumatic event, negative emotions in daily life, and quality of life in the psychological, social and environmental domains were significantly improved, with the exception of the physical domain. This finding that the patients improved in all quality of life domains except the physical domain might be explained by the diversity of the seven facets included in this domain. For instance, while we would expect to find some improvement in some facets of the physical domain, such as with sleep, energy, and level of activities, we would not expect to find an improvement on the other facets of the domain, which are pain, physical mobility, dependence on medicinal substances, and work capacity. Therefore, this finding is not surprising.

Typically, a few clinical variables are expected to have a negative impact in psychological and pharmacological treatments for PTSD. In this study, only gender was found to have an impact on treatment outcome, where women improved more than men in the course of the treatment. This finding was consistent using self-report and clinician-administered measures. Interestingly, and contradicting our hypotheses, trauma-related variables such as type of trauma (childhood versus adulthood) and time elapsed since trauma did not have a negative impact on treatment outcome. This is more surprising in the case of type of trauma, since repeated childhood abuse seems to have a lower

treatment outcome, or at least is rarely addressed in treatment efficacy studies (Bradley et al., 2005; but see Taylor & Harvey, 2010). Also contradicting our hypotheses, the severity of borderline personality disorder traits did not have a negative impact on treatment outcome. This was unexpected, since patients suffering from borderline personality disorder are assumed to respond less to treatment and are typically excluded from treatment efficacy studies (Clarke, et al., 2008). As expected, age, as well as comorbidity variables such as depression severity and number of Axis-I comorbidities did not influence treatment outcome; these variables have shown to not typically predict treatment outcome in the literature.

In the case of gender, diverging results have been found in the past with treatment outcome; some studies did find women to improve more than men in psychological (e.g., Karatzias et al., 2007) or pharmacological treatments (e.g., Kornstein et al., 2000), although these results were not always replicated (e.g., Ehlers et al., 2005; Rothbaum et al., 2008). There is also another explanation which may shed light on our results. Literature on emotional memory shows a gender difference in the encoding of emotional memory, where emotional arousal improves memory of central aspects of the event with men and of peripheral aspects of the event with women (Chamberlain, Muller, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006). Accordingly, one study showed that beta blockers such as propranolol blocked consolidation of central aspects of the event with men and of peripheral aspects with women (Cahill & van Stegeren, 2003). Also, propranolol is metabolized differently in women, compared to men (Walle, Fagan, Topmiller, Conradi, & Walle, 1994). It is possible that these differences influenced our treatment

effectiveness; for example, it may be harder to reduce the emotional strength of central aspects rather than peripheral aspects of a traumatic event.

Study Limitations

In the absence of a placebo condition, the conclusion that propranolol was necessary for the observed improvement must await results of an ongoing double-blind, randomized, placebo-controlled trial (RCT). In fact, our results probably reflect both direct (specific) and general effects of treatment; we cannot disentangle these effects without a proper RCT.

Another limitation pertains to the fact that this study has a small sample size. It is possible that this reduced the chances of finding significant results in the case of our negative results. Even if a power analysis revealed that we had sufficient power to detect moderate-sized effects, we cannot exclude the possibility that some negative results could be better explained by lack of power. Also, women responded better to the treatment than men in our sample, but the smaller proportion of men in this sample ($n = 10$) reduces the generalizability of the findings. Another limitation pertains to the fact that all assessments and treatment sessions were conducted by a doctoral-level candidate in clinical psychology, who was nonetheless supervised by a licensed psychologist. Finally, there was a three-month follow-up in this study; future studies should investigate a longer-term outcome, to test the hypothesis that reduction in fear using reconsolidation blockade could be permanent.

Conclusions

Six reactivations sessions conducted under the influence of propranolol reduced PTSD symptom severity and diagnosis (see Brunet, et al., 2011), and was shown in the current study to also improve other important health domains, i.e. quality of life, depressive symptoms, negative emotions when recollecting the traumatic event and in life in general. Particularly interesting is the finding that all variables but one did not have a negative impact on treatment outcome. Women improved more than men in our sample, and future studies could reveal whether this finding is generalizable or not to the population of patients suffering from PTSD. Finally, confirmation of the theoretical rationale, i.e. that the improvement noted in the patients was caused by reconsolidation blockade of the emotional aspects of the traumatic event, must await publication of a RCT on the topic.

References

- APA (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Baca, E., Garcia-Garcia, M., & Porrás-Chavarino, A. (2004). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Progress in Neuro-psychopharmacology Biological Psychiatry*, 28(1), 57-65.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, B(57)*, 289-300.
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S., & Keane, T.M. (1995). The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *Journal of Traumatic Stress*, 8(1), 75-90.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.
- Brown, H., & Prescott, R. (2006). *Applied Mixed Models in Medicine*. New York: John Wiley & Sons, Ltd.

- 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., Ashbaugh, A.R., Saumier, D., Pitman, R.K., Nelson, M., Tremblay, J., et al. (2011). Does Reconsolidation Occur in Humans: A Reply. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 5*(74), doi: 10.3389/fnbeh.2011.00074.
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., et al. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 31*(4), 547-550.
- Cahill, L., & van Stegeren, A. (2003). Sex-related impairment of memory for emotional events with beta-adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory, 79*(1), 81-88.
- Chamberlain, S. R., Muller, U., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl), 188*(4), 397-407.
- Clarke, S. B., Rizvi, S. L., & Resick, P. A. (2008). Borderline personality characteristics and treatment outcome in cognitive-behavioral treatments for PTSD in female rape victims. *Behavior Therapy, 39*(1), 72-78.
- Cloitre, M., & Koenen, K. C. (2001). The impact of borderline personality disorder on process group outcome among women with posttraumatic stress disorder related

- to childhood abuse. *International Journal of Group Psychotherapy*, 51(3), 379-398.
- Davis, L., Barlow, D. H., & Smith, L. (2010). Comorbidity and the treatment of principal anxiety disorders in a naturalistic sample. *Behavior Therapy*, 41(3), 296-305.
- Ehlers, A., Clark, D. M., Hackmann, A., McManus, F., & Fennell, M. (2005). Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder: development and evaluation. *Behaviour Research and Therapy*, 43(4), 413-431.
- Foa, E. B., Hembree, E. A., Cahill, S. P., Rauch, S. A., Riggs, D. S., Feeny, N. C., et al. (2005). Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(5), 953-964.
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2008). *Effective treatments for PTSD: Practical guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. New York: The Guilford Press.
- Forbes, D., Creamer, M., Hawthorne, G., Allen, N., & Mchugh, T. (2003). Comorbidity as a predictor of symptom change after treatment in combat-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(2), 93-99.
- Ford, J. D., & Kidd, P. (1998). Early childhood trauma and disorders of extreme stress as predictors of treatment outcome with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 11(4), 743-761.
- Gladis, M. M., Gosch, E. A., Dishuk, N. M., & Crits-Christoph, P. (1999). Quality of life: expanding the scope of

- clinical significance. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67(3), 320-331.
- Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 61(3), 310-317.
- Izard, C. E., Libero, D. Z., Putnam, P., & Haynes, O. M. (1993). Stability of emotion experiences and their relations to traits of personality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 64(5), 847-860.
- Karatzias, A., Power, K., McGoldrick, T., Brown, K., Buchanan, R., Sharp, D., et al. (2007). Predicting treatment outcome on three measures for post-traumatic stress disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(1), 40-46.
- 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.
- Kornstein, S. G., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., Yonkers, K. A., McCullough, J. P., Keitner, G. I., et al. (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1445-1452.
- Leichsenring, F. (1999). Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *Journal of Personality Assessment*, 73(1), 45-63. McDonagh, A.,

- Friedman, M., McHugo, G., Ford, J., Sengupta, A., Mueser, K., et al. (2005). Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 73*(3), 515-524.
- Miles, J. N., Marshall, G. N., & Schell, T. L. (2008). Spanish and English versions of the PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C): Testing for differential item functioning. *Journal of Traumatic Stress, 21*(4), 369-376.
- Przybylski, J., Roulet, 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.
- Rothbaum, B. O., Davidson, J. R., Stein, D. J., Pedersen, R., Musgnung, J., Tian, X. W., et al. (2008). A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry, 69*(10), 1529-1539.
- Schnurr, P. P., & Lunney, C. A. (2008). Exploration of gender differences in how quality of life relates to posttraumatic stress disorder in male and female veterans. *Journal of Rehabilitation Research and Development, 45*(3), 383-393.
- Seedat, S., Stein, D. J., & Carey, P. D. (2005). Post-traumatic stress disorder in women: epidemiological and treatment issues. *CNS Drugs, 19*(5), 411-427.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the

- development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Sotgiu, I., & Galati, D. (2007). Long-term memory for traumatic events: experiences and emotional reactions during the 2000 flood in Italy. *The Journal of Psychology*, 141(1), 91-108.
- Tarrier, N., Sommerfield, C., Pilgrim, H., & Faragher, B. (2000). Factors associated with outcome of cognitive-behavioural treatment of chronic post-traumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 38(2), 191-202.
- Taylor, S. (2003). Outcome predictors for three PTSD treatments : exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 17(2), 149-162.
- Taylor, J. E., & Harvey, S. T. (2010). A meta-analysis of the effects of psychotherapy with adults sexually abused in childhood. *Clinical Psychology Review*, 30(6), 749-767.
- The WHOQOL Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological Medicine*, 28(3), 551-558.
- Walle, T., Fagan, T. C., Walle, U. K., Oexmann, M. J., Conradi, E. C., & Gaffney, T. E. (1981). Food-induced increase in propranolol bioavailability--relationship to

- protein and effects on metabolites. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(6), 790-795.
- Walle, U. K., Fagan, T. C., Topmiller, M. J., Conradi, E. C., & Walle, T. (1994). The influence of gender and sex steroid hormones on the plasma binding of propranolol enantiomers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37(1), 21-25.
- Weathers, F., Litz, B., Herman, D., Huska, J., & Keane, T. (1993). *The PTSD Checklist (PCL): Reliability, Validity, and Diagnostic Utility*. Paper presented at the Annual Convention of the International Society for Traumatic Stress Studies, San Antonio, Texas.
- West, B. T., Welch, K. B., & Galecki, A. T. (2006). *Linear mixed models: A practical guide using statistical software*. New York: Chapman Hall / CRC Press.
- Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 273(1), 59-65.

Table 1. The influence of predictors on PTSD clinical improvement.

Predictors	Self-reported PTSD symptoms of the past week ¹		Interviewer-based PTSD symptoms of the past month ²	
	β for interaction *	<i>p</i> -value	β for interaction *	<i>p</i> -value
Sociodemographic variables				
Age	0.01	n.s.	-0.58	n.s.
Gender	0.99	.025	23.27	.01
Trauma-related variables				
Time elapsed since trauma	0.41	n.s.	6.11	n.s.
Type of trauma	0.79	n.s.	5.93	n.s.
Comorbidity				
No. of Axis I disorders	0.16	n.s.	-0.24	n.s.
Depression score	0.38	n.s.	8.26	n.s.
Borderline personality score	0.25	n.s.	-1.95	n.s.

1. PTSD Checklist (PCL).

2. Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS).

n.s. : Not significant.

* : β coefficients are standardized for the continuous predictors (not the categorical predictors).

Table 2. Clinical Improvement in health domains other than PTSD symptoms.

<u>Variables</u>	β	<i>p</i> -value
Quality of life ¹		
Psychological	0.20	.001
Environmental	0.13	.030
Social	0.27	.006
Physical	0.07	n.s.
Depression ²	-3.20	.009
Negative emotions when recollecting the event ³	-5.39	.003
Fear	-1.09	.001
Anger	-1.01	.004
Shame	-0.80	.024
Guilt	-1.00	.010
Sadness	-0.62	n.s.
Negative emotions in daily life ⁴	-6.28	.001
Fear	-1.20	.001
Sadness	-0.58	.008
Shame	-0.52	n.s.
Guilt	-0.98	.001
Hostility towards self	-0.62	.018
Timidity	-0.75	.007
Anger	-0.51	n.s.

1. World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF).

2. Beck Depression Inventory (BDI)

3. Traumatic Emotions Questionnaire.

4. Differential Emotions Scale IV (DES-IV).

n.s. : Not significant.

CHAPITRE V

DISCUSSION GÉNÉRALE

Synthèse des chapitres

La revue critique de littérature présentée au Chapitre II visait à examiner les preuves de démonstration empirique de la théorie de la reconsolidation des souvenirs. Bien qu'un nombre élevé d'études sur la reconsolidation aient rapporté des résultats positifs, certaines études ont plutôt publié des résultats négatifs en lien avec la théorie. Il est toutefois habituel de trouver des résultats négatifs dans les débuts d'une théorie, alors que les conditions méthodologiques nécessaires à l'expérience (de reconsolidation) ne sont pas encore entièrement connues. La majorité des résultats négatifs paraissent explicables par des erreurs ou divergences dans la méthodologie employée, et la théorie de la reconsolidation semble valide à ce jour. Il demeure cependant un point d'importance - à savoir si les souvenirs anciens peuvent aussi entrer en reconsolidation - avant que de conclure plus avant sur la validation empirique de la théorie.

Les chapitres III et IV contiennent la recherche empirique de la thèse, présentée sous forme d'articles. Cette recherche est un essai ouvert, une étude longitudinale avec des patients souffrant d'un TSPT chronique. Au chapitre III, les résultats présentés proviennent d'une étude multi-sites, avec des patients recrutés et traités dans trois pays (Canada, France, États-Unis). Au chapitre IV, seuls les patients traités au Canada (Montréal) sont inclus dans les analyses statistiques. Le traitement a été développé d'après les prémisses de la théorie de la reconsolidation. Il s'agit de la première étude visant à évaluer le potentiel clinique d'une telle approche, dans le traitement d'individus souffrant d'une psychopathologie. Il faut cependant ajouter que l'étude ne dispose pas du devis nécessaire à la démonstration de causalité, i.e. que l'amélioration clinique a bien été causée par un blocage de la reconsolidation.

Au chapitre III, nous avons rapporté que le traitement diminuait les symptômes de TSPT de 45% - 52% au post-traitement, et de 51% - 56% au suivi, selon des mesures auto-rapportées, auprès d'une population de 42 patients souffrant d'un TSPT chronique. Selon une entrevue semi-structurée, le traitement diminuait les symptômes de 36% - 48% au post-traitement, et de 41% - 50% au suivi. En regroupant les patients des trois sites de l'étude, 31 / 42 patients ne souffraient plus d'un TSPT au suivi. Les tailles d'effet (*d* de Cohen) étaient très élevées, variant entre 1.33 - 1.77 au post-traitement, et entre 1.32 - 2.19 au suivi. Parmi les patients d'un groupe contrôle, seulement 2 / 25 d'entre eux ne souffraient plus d'un TSPT au suivi.

Au chapitre IV, nous avons approfondi les résultats du chapitre précédent. Nous avons exploré la présence de facteurs psychologiques et sociodémographiques qui pourraient avoir un effet sur l'efficacité du traitement. Un résultat central à l'étude a été que les femmes s'amélioraient davantage que les hommes au cours du traitement, quant aux symptômes de TSPT. Par contre, en contradiction avec les hypothèses, le fait d'avoir vécu un trauma dans l'enfance (versus un trauma à l'âge adulte) ne diminuait pas l'efficacité du traitement, ce qui était aussi vrai pour le temps écoulé depuis le trauma, ainsi que la sévérité des traits de personnalité borderline. Tel que prévu dans les hypothèses, d'autres facteurs n'influençaient pas l'efficacité du traitement (âge, nombre de troubles comorbides à l'Axe I, sévérité des symptômes dépressifs). Un autre objectif de l'étude était de montrer qu'à la fin du traitement, les patients s'amélioraient aussi à d'autres niveaux que la symptomatologie post-traumatique. Nous avons rapporté que les patients démontraient moins de symptômes dépressifs à la fin du traitement, ainsi qu'une meilleure qualité de vie dans les domaines psychologique, social et environnemental

(pas au niveau physique). De plus, ils éprouvaient moins d'émotions négatives en se remémorant l'événement traumatique, et moins d'émotions négatives dans la vie de tous les jours.

Interprétation des résultats

Bref, le traitement a paru efficace à améliorer l'état psychologique de patients souffrant d'un TSPT, au niveau de la réduction de symptômes de TSPT et de l'amélioration dans d'autres domaines psychologiques importants. Les résultats obtenus au post-traitement se sont maintenus lors d'un suivi à 3 mois.

Ces résultats se comparent avantageusement aux résultats rapportés dans la littérature quant aux traitements recommandés pour le TSPT, soit la thérapie TCC d'exposition et l'EMDR (Bisson et al., 2007; Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005). Les tailles d'effet (d de Cohen) de ces thérapies au post-traitement sont de 1.43 – 1.66 selon une méta-analyse (Bradley, et al., 2005), elles sont sensiblement les mêmes que celles que nous avons obtenues. Cependant, les résultats présentés dans le contexte de cette thèse ont été obtenus à l'aide de moins de séances de traitement (six versus douze), et sans l'usage d'exposition in vivo et/ou de devoirs à faire à la maison comme dans la TCC d'exposition (Foa, Hembree, & Rothbaum, 2007). L'exposition in vivo à la maison est souvent la cause d'une détresse émotionnelle importante chez les patients (surtout dans les premiers temps du traitement), en plus d'être une tâche qui exige un investissement de temps non négligeable pour le patient. Une approche thérapeutique qui n'exige pas l'emploi d'exposition in vivo représente donc un avantage. Pour finir, l'exposition par imagination de la TCC d'exposition requière que les patients se livrent à

une narration détaillée de l'événement traumatique de 30 à 45 minutes (Foa, et al., 2007), alors que ce temps était plus court (10 à 20 minutes) dans la présente étude. Étant donné le niveau de détresse élevé qu'éprouvent les patients lorsqu'ils abordent leur événement traumatique, le fait qu'ils aient à en parler moins longtemps est un avantage notable. De fait, ceci pourrait aider à rendre le traitement plus tolérable pour les patients et à diminuer le taux d'abandon en cours de traitement.

Un autre résultat intéressant dans cette étude est que les patients qui avaient vécu un trauma dans l'enfance, ceux qui souffraient depuis plus longtemps du TSPT, ou encore ceux qui démontraient une plus grande sévérité de traits de personnalité borderline, s'amélioraient autant que les autres patients à la suite du traitement. Des analyses supplémentaires ont été effectuées afin de s'assurer qu'il y ait une variabilité suffisante dans l'échantillon quant à la personnalité borderline (voir Tableau 3, dans l'Annexe C). Ces analyses montrent qu'on retrouve une certaine variabilité dans notre échantillon : la moyenne de sévérité des symptômes dans notre échantillon est de 146.61(ET=55.44), et 5 / 28 patients atteindraient le seuil diagnostique du trouble de personnalité borderline selon le questionnaire (Leichsenring, 1999).

Il est généralement admis que ces patients (personnalité borderline, trauma dans l'enfance, chronicité élevée du TSPT) sont plus difficiles à traiter dans le domaine du TSPT (Clarke, Rizvi, & Resick, 2008; Foa, Keane, Friedman, & Cohen, 2008; Ford & Kidd, 1998). Les patients souffrant d'un trouble de personnalité borderline sont même souvent exclus des études d'efficacité (Clarke, et al., 2008). Ces résultats suggèrent que ce traitement à l'étude pourrait être efficace auprès de patients plus difficiles à traiter avec les approches employées actuellement. Bien que ces résultats soient encourageants,

d'autres études seront nécessaires pour répliquer ces résultats, avant que de se positionner davantage sur l'efficacité du traitement auprès des patients plus difficiles.

Un autre point important dans l'étude est que l'amélioration des symptômes de TSPT au post-traitement s'est maintenue lors du suivi à trois mois. De fait, il y a même eu une amélioration (non significative) lors du suivi. La difficulté à maintenir les gains thérapeutiques à long-terme est une critique souvent adressée à la TCC d'exposition. Les données paraissent néanmoins contradictoires pour la TCC à ce niveau : alors qu'une méta-analyse a rapporté que les gains thérapeutiques demeuraient stables au suivi (Taylor & Harvey, 2009), une autre méta-analyse a souligné que seulement un tiers des patients démontre une amélioration cliniquement significative à long terme (Bradley, et al., 2005). On retrouve trop peu d'études sur la TCC d'exposition ayant inclus des résultats sur l'efficacité au suivi (Bradley, et al., 2005), ce qui rend difficile l'interprétation des données sur l'efficacité à long-terme de la TCC pour le TSPT.

Toujours est-il qu'au niveau théorique, on sait que l'exposition repose sur le principe d'extinction. L'extinction consiste en l'apprentissage d'un sentiment de sécurité, i.e. que le danger associé à l'événement traumatique n'a plus cours et appartient au passé. Il y aura superposition de la nouvelle trace mnésique de sécurité par-dessus l'ancien souvenir de peur (Quirk, 2002). Le souvenir de peur ayant fait l'objet d'extinction dans une psychothérapie d'exposition demeure inscrit dans la mémoire à long-terme, inhibé par le nouvel apprentissage de sécurité. Ce souvenir de peur pourra ressurgir éventuellement avec le passage du temps (Rescorla, 2004), ou encore si la personne vit des situations de vie difficiles pouvant raviver le souvenir traumatique (Hermans et al., 2005); aussi, la généralisation de l'extinction du contexte thérapeutique

vers d'autres milieux peut poser problème, i.e. le souvenir de peur ressurgira plus facilement dans un autre contexte (Mystkowski, Craske, & Echiverri, 2002).

La théorie de la reconsolidation des souvenirs apporte des promesses intéressantes à ce sujet. Selon la théorie, le blocage de la reconsolidation des souvenirs entraînera une atténuation permanente de l'intensité émotionnelle du souvenir de peur. Il s'agit de la trace mnésique à la source de la peur qui sera atténuée, en contraste avec l'extinction où le souvenir de peur demeure présent, bien qu'inhibé. Ainsi, un souvenir dont la reconsolidation a été bloquée ne devrait pas ressurgir éventuellement. Les résultats que nous avons obtenus sur la stabilité des gains thérapeutiques au suivi appuient cette hypothèse théorique. Il faut toutefois noter que notre étude n'a pas le devis nécessaire à la démonstration que le blocage de la reconsolidation a causé l'amélioration clinique (voir ci-bas pour une discussion détaillée).

Les résultats ont aussi montré que les femmes s'amélioraient davantage que les hommes au cours du traitement, quant à la sévérité du TSPT. Un premier niveau d'explication se rapporte au fait que les femmes s'améliorent typiquement davantage que les hommes dans les traitements psychologiques pour le TSPT (Karatzias et al., 2007; Tarrrier, Sommerfield, Pilgrim, & Faragher, 2000), bien que ce ne soit pas toujours le cas dans les traitements pharmacologiques (Kornstein et al., 2000; Rothbaum et al., 2008; Seedat, Stein, & Carey, 2005). Il est possible qu'il s'agisse là de l'explication toute simple à ce résultat que nous avons obtenu, à savoir que les femmes s'améliorent en général plus que les hommes et ce, dans une majorité des approches utilisées pour le traitement du TSPT (sauf pour certaines approches pharmacologiques).

Il est cependant un second niveau d'explication qui pourrait amener un éclairage nouveau sur la question. Il existe des différences fondamentales dans le cerveau chez les femmes et les hommes qui pourraient expliquer les résultats obtenus dans notre étude (Cahill, 2005). Il est généralement admis que l'hémisphère droit du cerveau est davantage impliqué dans le traitement de l'aspect global d'un stimulus ou d'un événement, et l'hémisphère gauche dans le traitement des détails (Cahill & van Stegeren, 2003). Dans les tâches nécessitant un apprentissage émotionnel, l'amygdale gauche serait davantage activée chez les femmes et l'amygdale droite chez les hommes (Cahill et al., 2001). L'activation émotionnelle améliorerait l'encodage d'éléments centraux chez l'homme (amygdale droite), et d'éléments associés à des détails périphériques chez la femme (amygdale gauche) (Cahill & van Stegeren, 2003; Chamberlain, Muller, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006).

On sait également que les émotions augmentent la force des souvenirs, de sorte que les événements émotionnels seront davantage rappelés que les événements neutres. Cette augmentation de la force des souvenirs émotionnels se ferait par l'apport des hormones de stress, l'adrénaline et la noradrénaline, via les récepteurs β -adrénergiques de l'amygdale (Debiec, Bush, & LeDoux, 2011; McGaugh, 2003). Aussi, les bêtabloqueurs tels que le propranolol sont réputés bloquer l'effet facilitateur des émotions sur la consolidation (Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994) et reconsolidation des souvenirs (Debiec, et al., 2011; Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009).

En théorie, on pourrait donc s'attendre à ce que le propranolol bloque la consolidation ou la reconsolidation de souvenirs émotionnels centraux chez l'homme, et périphériques chez la femme. Une étude sur la consolidation a justement trouvé que le

propranolol diminuait le rappel d'éléments centraux (mais pas périphériques) d'une histoire émotionnelle chez les hommes, et d'éléments périphériques (mais pas centraux) chez les femmes (Cahill & van Stegeren, 2003). Le propranolol n'avait aucun impact sur le rappel d'éléments neutres de l'histoire (Cahill & van Stegeren, 2003).

Au-delà de cette latéralisation différente chez les hommes et les femmes, deux autres études ont suggéré que les bêtabloquants seraient plus efficaces à bloquer la consolidation chez les femmes. Lors de l'apprentissage d'une histoire émotionnelle, l'une de ces études a montré que le propranolol diminuait davantage le rappel de souvenirs émotionnels chez les femmes que chez les hommes (van Stegeren et al., 2005). L'autre étude a montré que l'administration d'un bêtabloqueur immédiatement après une opération cardiaque diminuait les chances de développer éventuellement des symptômes de TSPT chez les femmes, mais pas chez les hommes (Krauseneck et al., 2010).

Les similitudes entre cette dernière étude sur la consolidation et la notre sur la reconsolidation sont intéressantes : dans les deux études, le bêtabloquant utilisé a paru plus efficace auprès des femmes que des hommes à réduire le développement ou à diminuer les symptômes du TSPT (Brunet et al., 2011; Krauseneck, et al., 2010). D'un point de vue logique, on pourrait s'attendre à ce que ça soit plus difficile de réduire l'intensité émotionnelle d'éléments centraux de l'événement traumatique, en comparaison avec les détails périphériques. C'est peut-être ce qui explique les différences d'efficacité obtenues entre les hommes (éléments centraux) et les femmes (éléments périphériques) dans notre étude.

Différences méthodologiques entre les sites de l'étude

Il faut souligner les différences de méthodologie dans les trois sites de l'étude, au Chapitre III. Dans l'étude de Montréal ($N = 28$), les patients devaient lire pendant six séances de traitement un compte-rendu de leur événement traumatique (préalablement rédigé) sous une dose de propranolol dépendant du poids (modes de la dose : 40mg à libération immédiate et 60mg à libération prolongée); au niveau des instruments de mesure du TSPT, le PCL était utilisé à chaque séance, et la CAPS aux évaluations (pré-traitement, post-traitement, suivi). Dans l'étude de Boston ($N = 7$), les patients devaient raconter pendant six séances de traitement les détails de leur événement traumatique sous une dose fixe de propranolol (40mg à libération immédiate et 80mg à libération prolongée); la CAPS était utilisée aux évaluations (pré-traitement, post-traitement, suivi). Dans l'étude de Toulouse (7 patients dans le groupe traitement, 25 patients dans le groupe contrôle), les patients traités devaient lire pendant six séances un compte-rendu de leur événement traumatique (préalablement rédigé) sous des doses fixes de propranolol (séance 1 : 40mg à libération immédiate et 80mg à libération prolongée, séances 2-6 : 80 mg à libération prolongée); le PCL était utilisé aux quatre évaluations (six mois après l'événement traumatique, pré-traitement, post-traitement, suivi) des groupes traitement et contrôle, et à chaque deux séances de traitement pour le groupe traitement, et le SCID était employé lors des quatre évaluations du groupe traitement. Bref, des différences méthodologiques au sujet de la remémoration de l'événement traumatique, des doses de propranolol et des instruments de mesure utilisés, limitent la comparaison entre ces trois sites de l'étude. Il faut par contre ajouter que les résultats obtenus quant à l'amélioration du TSPT sont semblables à travers les trois sites de

l'étude, ce qui laisse présager la possibilité que ces différences n'aient pas eu d'effet majeur dans les résultats d'amélioration du TSPT.

Hypothèses alternatives

Le traitement à l'étude dans cette présente thèse a été conçu d'après les principes théoriques de la reconsolidation des souvenirs. En même temps, le devis de l'étude (essai ouvert) ne permet pas de démontrer que l'amélioration clinique a été causée par un blocage de la reconsolidation du souvenir traumatique. Il y a des hypothèses alternatives qui pourraient expliquer les résultats obtenus quant à l'efficacité du traitement.

Extinction, sans effet du propranolol. Tout d'abord, il est possible que le propranolol n'ait eu aucun effet thérapeutique, et que le traitement ait consisté en une forme d'exposition, causant l'extinction du souvenir traumatique.

Dans la TCC d'exposition, la procédure d'exposition par imagination consiste à parler de l'événement traumatique pendant 30-60 minutes, en décrivant la scène en détail et plusieurs fois de suite dans la même séance, pendant huit-dix séances (Foa, et al., 2007). La longueur prolongée de l'exposition vise à favoriser le processus d'extinction. Un travail de *processing*, i.e. de traitement des émotions, cognitions et schémas dysfonctionnels est effectué à chaque séance après l'exposition par imagination. Il y a aussi de l'exposition in vivo, ainsi que de l'exposition par imagination (réécoute du récit traumatique à l'aide d'une cassette audio) à effectuer en devoir à la maison à plusieurs reprises par semaine. Il y a aussi usage de psychoéducation et apprentissage de la respiration diaphragmatique (Foa, et al., 2007).

Dans le traitement à l'étude dans cette thèse, les patients devaient lire le récit détaillé de leur événement traumatique (préalablement rédigé) à une seule reprise dans la séance, puis ensuite élaborer brièvement sur l'événement, dans une courte séance de remémoration de 10-20 minutes (six séances de traitement au total). Le thérapeute posait des questions ouvertes ou fermées afin d'aider à la remémoration de l'ensemble des parties de l'événement traumatique et à diminuer l'évitement du contenu traumatique lors de la narration, et du soutien émotionnel était offert à la suite de la séance. Contrairement à la TCC, le thérapeute n'effectuait pas un travail de *processing*, i.e. qu'il n'y avait pas de traitement des cognitions, émotions et schémas dysfonctionnels, et il n'y avait pas d'exposition in vivo ou de devoirs à faire à la maison, ni de psychoéducation ou d'apprentissage de la respiration diaphragmatique.

S'il s'avère que les résultats obtenus n'ont pas été causés par un blocage de la reconsolidation, il faudra examiner l'hypothèse que des éléments de la TCC puissent expliquer les résultats obtenus. Dans ce scénario, la séance de remémoration du souvenir serait probablement un ingrédient actif dans l'efficacité du traitement, et serait entendue comme l'équivalent d'une exposition par imagination. En plus de la narration de l'événement par le patient, il est possible que des interventions du thérapeute visant à aider à la remémoration du souvenir de l'événement traumatique et à soutenir le patient (ce que nous considérons comme une étape importante dans le cadre d'un traitement visant à réduire l'intensité émotionnelle du souvenir) aient aussi causé une diminution du TSPT en facilitant l'extinction. Outre l'exposition par imagination (et incluant ces interventions du thérapeute), il n'y aurait cependant pas d'autre ingrédient actif relevant

spécifiquement de la TCC, donc pas d'exposition in vivo, pas de traitement des émotions, pensées et schémas, pas de devoirs à la maison, etc.

En même temps, il serait étonnant qu'une si courte séance de remémoration de l'événement traumatique soit l'équivalent d'une séance d'exposition par imagination, et que l'amélioration clinique soit attribuable à l'extinction du souvenir traumatique. S'il s'avérait que la technique thérapeutique employée dans cette présente thèse soit de l'exposition, il s'agirait d'un résultat à contre-courant des études d'efficacité sur l'exposition pour le TSPT. Dans la TCC, nous croyons en effet que l'exposition doit être prolongée afin d'être plus efficace (Foa, et al., 2007). Il demeurerait alors à élucider la question suivante, à savoir comment il a été possible d'obtenir des tailles d'effet très élevées dans le traitement du TSPT, mais avec une courte procédure d'exposition.

Extinction, avec effet du propranolol. Il est également possible que les résultats d'efficacité obtenus dans le cadre de cette thèse aient été causés par une extinction du souvenir facilitée par le propranolol. Les études se contredisent cependant, quant à l'effet possible de bêtabloquants sur l'extinction d'un souvenir.

Tout d'abord, des études animales ont montré que les processus d'extinction et de reconsolidation peuvent être activés en même temps chez l'animal, et qu'il est alors possible de causer l'effet inverse en tentant de bloquer la reconsolidation, i.e. qu'on finisse par bloquer (ou empêcher) plutôt l'extinction (Berman & Dudai, 2001; Mueller, Porter, & Quirk, 2008; Vianna, Szapiro, McGaugh, Medina, & Izquierdo, 2001). Lorsque c'est l'extinction qui est bloquée, il n'y a pas de formation du souvenir d'extinction et par conséquent, le souvenir traumatique ne perd pas de son intensité

(Rossato, Bevilaqua, Izquierdo, Medina, & Cammarota, 2010). C'est d'ailleurs ce que nous avons tenté d'éviter pour le traitement à l'étude dans cette thèse. Nous avons recouru à une courte séance de remémoration, afin d'éviter que la séance de remémoration de l'événement traumatique ne devienne une séance d'exposition par imagination, i.e. que le propranolol finisse par empêcher l'extinction.

En contradiction avec ces études, d'autres recherches ont montré que le propranolol ne bloquait pas l'extinction lorsqu'il était administré à l'animal de façon systémique (Cain, Blouin, & Barad, 2004; Rodriguez-Romaguera, Sotres-Bayon, Mueller, & Quirk, 2009). Les études avec des résultats opposés avaient administré le propranolol à des régions précises du cerveau animal, plutôt que de façon systémique.

Par ailleurs, chez les animaux, le propranolol diminue l'expression de la peur (Rodriguez-Romaguera, et al., 2009). Chez l'humain, le propranolol est réputé diminuer l'anxiété ressentie (ou l'expression de la peur) dans différentes situations. Il peut être utilisé pour diminuer la peur de monter sur scène (Brantigan, Brantigan, & Joseph, 1982; Tyrer, 1988), l'anxiété de performance (Faigel, 1991), l'anxiété éprouvée chez le dentiste (Liu, Milgrom, & Fiset, 1991), etc.

Dans notre étude, le propranolol pourrait avoir diminué l'anxiété éprouvée pendant le déroulement des séances de remémoration du souvenir traumatique. Ce faisant, la technique thérapeutique employée dans notre étude s'apparenterait à la désensibilisation systématique, utilisée dans la TCC. L'idée générale de la désensibilisation systématique est de combiner l'exposition avec la relaxation (Chaloult,

2008). Il est possible que dans notre étude, la séance de remémoration ait été une séance d'exposition, et que le propranolol ait eu un effet semblable à la relaxation.

Écriture de l'événement traumatique. On ne peut passer sous silence la possibilité qu'il y ait un effet thérapeutique lié à l'acte d'écrire un récit détaillé d'un événement traumatique. Il a été maintes fois démontré par le passé que l'écriture expressive (portant sur des expériences émotionnelles négatives, stressantes, ou encore parfois traumatiques) aurait un effet positif dans divers domaines de santé (Harris, 2006; Pennebaker & Beall, 1986), avec des tailles d'effet de Cohen moyennes de $d = .151$ selon une récente méta-analyse (Frattaroli, 2006). Par exemple, l'usage répété de l'écriture expressive aurait des conséquences aussi diverses qu'une diminution de la pression artérielle (Mcguire, Greenberg, Gevirtz, 2005), une diminution de la demande de soins médicaux (Harris, 2006), une diminution de l'absentéisme au travail (Francis & Pennebaker, 1992), etc.

Une méta-analyse a cependant montré que les effets de l'écriture expressive dépendaient de la population étudiée, et que seuls les sujets normaux démontraient une diminution de la demande de soins médicaux, contrairement aux populations cliniques (Harris, 2006). Deux études récentes effectuées auprès de populations traumatisées n'ont pas rapporté de différences dans la diminution des symptômes de TSPT entre le groupe d'écriture expressive et le groupe contrôle (Koopman, Ismailji, Holmes, Classen, Palesh, et al., 2005; Smyth, Hockemeyer, & Tulloch, 2008). À la lumière de ces dernières études, il semble toutefois moins probable que le simple fait d'écrire le récit traumatique ait entraîné une diminution des symptômes de TSPT dans notre étude.

Répétition des mesures de TSPT. Il est possible que la répétition des mesures auto-administrées du TSPT ait eu un impact sur les résultats d'amélioration clinique. Par exemple, il se pourrait que les patients finissent par se rappeler de leurs réponses de semaine en semaine en raison de cette répétition; ainsi, ceux désirant se montrer davantage améliorés qu'en réalité pourraient répondre au questionnaire en diminuant leurs symptômes auto-rapportés à la fin du traitement.

Passage du temps. Il se pourrait que le passage du temps puisse expliquer une partie des résultats obtenus quant à l'amélioration clinique, i.e. que certaines personnes aient pu s'améliorer avec le seul passage du temps. Bien que nous ayons un groupe contrôle (dans l'étude de Toulouse), il s'agit de personnes ayant refusé le traitement, ce qui laisse supposer des différences entre cette population et celle ayant accepté de recevoir le traitement. Les conclusions qu'on peut tirer d'un tel groupe contrôle sont ainsi limitées. Il faut cependant ajouter que les patients des deux groupes (contrôle et traitement) de cette étude avaient vécu le même événement traumatique, l'explosion d'une usine à Toulouse, et qu'ils ont été évalués six mois à la suite de l'événement (évaluation post-événement), puis par la suite six ans après (ce qui consistait en l'évaluation pré-traitement). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux moments de mesure, c'est-à-dire que l'ensemble des 32 patients des deux groupes qui souffraient d'un TSPT au premier temps de mesure avaient toujours un TSPT six ans plus tard. Ceci suggère une persistance des symptômes de TSPT à travers le temps dans cet échantillon. Également, les patients recrutés dans les deux autres sites de l'étude souffraient d'un TSPT depuis une longue période de temps, depuis en moyenne 16.78 années dans l'étude de Montréal et 10 années à Boston. Cette chronicité réduit les

chances que le seul passage du temps ait contribué à diminuer les symptômes durant les deux mois du traitement à l'étude.

Par ailleurs, le TSPT chronique est réputé comme un trouble persistant à travers le temps (Zlotnick, Rodriguez, Wiesberg, Bruce, Spencer et al., 2004), et persistant encore plus longtemps chez les femmes que chez les hommes (Breslau et al., 1998). Les personnes souffrant d'un TSPT vont généralement voir leurs symptômes diminuer rapidement dans les premiers mois, et près de 40% des patients souffrant d'un TSPT entreront en rémission dans la première année (Breslau et al., 1998). Par contre, les personnes souffrant toujours d'un TSPT après un an risquent de voir leur symptomatologie persister par la suite, puisque la courbe de rémission est grandement réduite après un an (Breslau et al., 1998). L'état du TSPT à ce moment est un bon indicateur de l'état du trouble à long terme : les symptômes de TSPT tendent à demeurer chroniques en l'absence d'un traitement (Brillon, 2010).

D'autres études ont inclus dans leur échantillon à la fois des personnes ayant reçu des traitements pour le TSPT et des personnes non traitées. Dans ces études, la chronicité du TSPT est aussi régulièrement évoquée. Par exemple, près de la moitié des victimes d'accidents de la route souffrant d'un TSPT conserveraient ce diagnostic trois ans plus tard (Mayou, Ehlers, & Bryant, 2002), ou encore 78% des Vétérans ayant été déployés au Vietnam ne seraient toujours pas en rémission 20-25 ans après la guerre (Schnurr, Lunney, Sengupta, & Waelde, 2003). Ces études incluant des personnes traitées sous-estiment donc les taux réels de chronicité à long terme parmi les personnes n'ayant pas reçu de traitements pour le TSPT.

Bref, bien qu'il soit possible que le passage du temps ait eu un impact dans la diminution des symptômes de TSPT dans notre étude, il faut noter que les patients inclus dans l'étude souffraient d'un TSPT depuis longtemps, que ceux de l'étude de Toulouse ne se sont pas améliorés significativement en six ans, et que le TSPT chronique tend à demeurer stable à travers le temps.

Facteurs communs de changement. Autant dans les traitements psychologiques que pharmacologiques, les facteurs de changement peuvent être spécifiques ou communs (Wampold, 2000). Les facteurs spécifiques de changement réfèrent à la technique thérapeutique employée, comme par exemple la combinaison de séances de remémoration avec du propranolol dans notre étude. Les facteurs communs de changement se rapportent aux facteurs qui agissent de façon semblable dans différents traitements (Wampold, 2000).

Des facteurs communs aux divers traitements, un ingrédient thérapeutique important serait l'alliance thérapeutique (Wampold, 2001). Plusieurs études ont mis l'emphase sur le fait que l'alliance thérapeutique serait un prédicteur de l'amélioration clinique à travers les divers types de psychothérapie (Baldwin, Wampold, & Imel, 2007; Martin, Garske, & Davis, 2000). L'alliance thérapeutique serait possiblement une variable modératrice, c'est-à-dire une variable servant de catalyseur à l'efficacité des traitements, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour appuyer cette hypothèse (Roth & Fonagy, 2005). D'autres études ont montré que même dans les traitements psychiatriques, l'alliance thérapeutique a une influence sur l'efficacité du traitement. L'alliance thérapeutique facilite l'adhérence à un traitement psychiatrique (Zeber et al., 2008), diminue le taux d'abandon (Gaudio & Miller, 2006), et est ainsi

associée à une plus grande efficacité de la médication (Dundon et al., 2008; Howgego, Yellowlees, Owen, Meldrum, & Dark, 2003; Krupnick et al., 1996).

Dans les thérapies d'exposition pour le TSPT, les patients éprouvent de la détresse émotionnelle lors de l'exposition par imagination. Pour tolérer cette détresse et raconter en détail leur événement traumatique au thérapeute, ils doivent non seulement comprendre le but de la technique employée, mais aussi accepter de faire confiance au thérapeute (Keller, Zoellner, & Feeny, 2010), deux éléments faisant partie de l'alliance thérapeutique (Summers & Barber, 2010). Il est possible que ces éléments présents lors d'une exposition par imagination aient été aussi présents lors des séances de remémoration dans le traitement à l'étude, i.e. que l'alliance thérapeutique ait eu une influence dans l'efficacité du traitement.

Effet placebo. L'effet placebo semble présent dans tout traitement, et a probablement eu un effet pour le traitement à l'étude dans cette thèse. En l'absence d'une étude de randomisation à double insu, on ne peut déterminer si le propranolol a eu un effet thérapeutique additionnel à l'effet placebo. Il faut toutefois noter que l'importance (la taille) de l'effet placebo aurait été quelque peu exagérée par le passé, puisque cet effet a souvent été confondu avec d'autres effets non spécifiques des traitements, tels que l'alliance thérapeutique (Hrobjartsson, Kaptchuk, & Miller, 2011). Les recherches sur l'effet placebo nécessitent une méthodologie complexe, puisqu'il est difficile de trouver une activité qui n'inclut aucun ingrédient thérapeutique autre que l'effet placebo (Roth & Fonagy, 2005). Des recherches usant d'une méthodologie appropriée pour isoler l'effet placebo devront déterminer la taille de cet effet au sein du traitement à l'étude dans la présente thèse.

Considérations méthodologiques générales de la recherche

Forces et limites. Il s'agit de la première recherche visant à évaluer l'efficacité d'un traitement fondé sur la théorie de la reconsolidation des souvenirs dans le traitement d'une psychopathologie. Les résultats ont été prometteurs, nous avons obtenu des tailles d'effet comparables à celles des psychothérapies jugées efficaces pour le TSPT, mais en recourant à moins de séances de traitement et à des séances plus courtes. Également, les patients se sont améliorés dans plusieurs domaines de santé importants, en plus de la symptomatologie du TSPT. Parmi les caractéristiques des patients typiquement associés à une plus faible efficacité des traitements recommandés pour le TSPT, aucune d'entre elles (mis à part le sexe) n'a eu un tel effet dans notre étude, ce qui serait une autre force de la présente recherche. Pour finir, une grande variabilité dans les types de trauma des patients, ainsi que la présence d'un faible nombre de critères d'exclusion psychologiques (les seuls critères étaient la présence de schizophrénie, d'un trouble bipolaire, de dépendance à l'alcool ou à des substances, ou de tendances dissociatives sévères) aident à la validité externe de cette recherche.

En ce qui a trait aux limites, la limite principale de cette étude est une conséquence du devis d'essai ouvert. En l'absence d'une randomisation contrôlée à double-insu, et de groupes contrôle adéquats, il est impossible de démontrer que l'amélioration clinique a été causée par un blocage de la reconsolidation des souvenirs. Également, les études dans le domaine de la reconsolidation n'ont pas encore démontré hors de tout doute raisonnable que les souvenirs anciens entrent en reconsolidation lorsqu'ils sont remémorés, contrairement aux souvenirs plus récents, pour lesquels la démonstration empirique est plus évidente et paraît même difficile à débattre (Alberini,

2011); cet état des recherches pose problème dans notre étude, puisque nous avons des patients ayant vécu leur événement traumatique en moyenne seize ans auparavant. Nous ne pouvons donc statuer sur le mécanisme d'action de l'amélioration clinique, et il existe des hypothèses alternatives à l'efficacité du traitement (voir ci-haut). Une autre limite est liée à l'ethnicité : les patients de l'étude étaient principalement de race blanche, ce qui limite la généralisabilité des résultats (validité externe), bien qu'ils aient été recrutés dans trois pays différents (étude multi-sites). Également, un faible nombre d'hommes dans l'étude (N = 10) limite la généralisabilité des résultats auprès des hommes. Dans notre étude, nous avons rapporté que les femmes s'amélioraient davantage que les hommes, mais en raison de la faible taille échantillonnale, il demeure à démontrer que ces résultats seraient généralisables à la population de patients souffrant d'un TSPT chronique. Aussi, le fait que les évaluations et traitements ont été effectués par le même thérapeute porte atteinte à la validité interne. Finalement, au Chapitre IV, nous avons conclu que peu de variables prédictrices diminuaient l'efficacité du traitement quant aux symptômes de TSPT (sauf pour le sexe). Il s'agit d'une conclusion qui repose sur l'absence d'effets significatifs, mais l'absence d'effet pourrait simplement provenir d'un manque de puissance statistique, et ce pour les différentes variables prédictrices étudiées dans la présente thèse.

Directions futures. Cette recherche est le premier pas d'un long parcours, elle ouvre la voie à de nombreuses pistes de recherche futures. Au niveau du développement du traitement, la prochaine étape sera de réaliser une étude de randomisation contrôlée à double-insu, impliquant un groupe qui recevrait du propranolol en combinaison avec des séances de remémoration, et un autre groupe qui recevrait du placebo avec des séances

de remémoration. Une telle étude permettrait de montrer que le propranolol ajoute à l'efficacité du traitement, au-delà de l'effet placebo et des facteurs communs de changement. Également, le groupe traitement de cette étude permettrait de répliquer les résultats que nous avons obtenus dans l'essai ouvert, mais idéalement avec un plus grand nombre de patients, et auprès de patients d'origines ethniques diverses. Un plus grand nombre d'hommes et de femmes (dans le groupe traitement) permettrait aussi de répliquer ou non les résultats que nous avons obtenus, à savoir que les femmes s'amélioreraient davantage que les hommes à travers le traitement. Un nombre peu élevé d'hommes dans notre étude a limité la généralisabilité de ce résultat à la population souffrant d'un TSPT chronique.

Des étapes ultérieures dans le parcours de la recherche permettront l'ajout d'autres groupes contrôle, de façon à montrer plus avant que l'amélioration clinique est causée par un blocage de la reconsolidation des souvenirs. Il faudrait notamment démontrer que le propranolol n'est efficace que lorsque combiné à une séance de remémoration du souvenir, par exemple en incluant un groupe contrôle de patients à qui on administrerait du propranolol uniquement en dehors de la séance de remémoration (plus de six heures avant ou après la séance, afin d'éviter la fenêtre temporelle de la reconsolidation du souvenir traumatique). En effet, selon la théorie de la reconsolidation, un souvenir remémoré ne peut être bloqué qu'à l'intérieur d'une fenêtre temporelle de six heures au maximum; une démonstration empirique d'un blocage de la reconsolidation doit montrer que le bêtabloquant n'a aucun effet à l'extérieur de cette fenêtre temporelle (Duvarci & Nader, 2004).

D'autres étapes devront être franchies afin d'évaluer le mécanisme d'action du traitement, puisque les recherches devront aussi éliminer l'hypothèse alternative de l'extinction. Il faudra notamment montrer que la combinaison de propranolol avec une séance de remémoration ne consiste pas en une forme de désensibilisation systématique (combinaison d'exposition avec de la relaxation). Des groupes contrôle pourraient permettre de départager les effets relaxants du propranolol des effets sur la mémoire à long-terme. Le propranolol est un médicament qui a des effets centraux (au niveau du cerveau) et des effets périphériques (au niveau du corps, par exemple sur la pression artérielle). Les seuls effets nécessaires au blocage de la reconsolidation sont les effets centraux, sur la mémoire à long-terme. Il existe des bêtabloquants qui n'ont au contraire que des effets périphériques, diminuant les manifestations physiques de l'anxiété, tels que le rythme cardiaque. Pour s'assurer que les effets centraux sont impliqués dans l'amélioration clinique, et que le propranolol n'est pas l'équivalent d'une forme de relaxation, une possibilité de recherche serait l'ajout des groupes contrôle suivants : 1) l'administration d'un bêtabloquant ayant des effets uniquement périphériques, en combinaison avec une séance de remémoration, et 2) la combinaison de techniques de relaxation et d'une séance de remémoration, sans propranolol.

Des études ultérieures pourraient également tenter d'évaluer la part de l'amélioration clinique attribuable à des facteurs communs de changement, tels que l'alliance thérapeutique. D'autres recherches sur les ingrédients thérapeutiques pourraient déterminer la longueur optimale de la séance de remémoration, le mode de remémoration le plus efficace dans le traitement (la lecture d'un narratif de l'événement traumatique, ou le rappel libre de l'événement), ainsi que le bêtabloquant le plus propice

à atténuer l'intensité émotionnelle d'un souvenir traumatique. Bien que nous ayons employé le propranolol, d'autres bêtabloquants pourraient fort bien être utilisés à cette fin (Pitman, 2011).

Il est possible que des techniques psychothérapeutiques puissent ajouter à l'efficacité du traitement à l'étude, comme par exemple un travail de *processing* des émotions, cognitions et schémas dysfonctionnels. Un tel travail est typiquement intégré à l'exposition par imagination dans la TCC d'exposition (Foa, et al., 2007). Des études ultérieures pourraient évaluer si un tel ajout améliorerait l'efficacité du traitement à l'étude.

Par ailleurs, il semble possible de bloquer la reconsolidation des souvenirs sans l'usage de médication, à l'aide de tâches d'interférence (Forcato, Rodriguez, Pedreira, & Maldonado, 2010), ou encore en se servant de la fonction supposée de la reconsolidation, c'est-à-dire une fonction de mise à jour des souvenirs (Lee, 2010; Schiller et al., 2010). Cette dernière possibilité impliquerait de combiner les processus d'extinction et de reconsolidation, de façon à ce que l'extinction se produise durant la période de mise à jour du souvenir remémoré, i.e. pendant la fenêtre temporelle du processus de reconsolidation. Par exemple, il pourrait y avoir une séance de remémoration du souvenir traumatique (qui activerait le processus de reconsolidation), suivie d'une séance d'exposition par imagination (qui activerait l'extinction) (Monfils et al., 2009; Schiller, et al., 2010). Des études ultérieures pourraient explorer cette alternative, avec des patients souffrant d'un TSPT chronique.

Quant aux recherches empiriques sur la théorie de la reconsolidation, il demeure à démontrer que les souvenirs anciens peuvent devenir labiles et entrer en reconsolidation lorsqu'ils sont remémorés, de la même façon que pour les souvenirs récents. Une démonstration à ce sujet devra se faire autant chez les animaux que les humains. Il est possible que les souvenirs anciens ne puissent entrer en reconsolidation qu'à l'aide de critères spécifiques de réactivation du souvenir (Suzuki et al., 2004), critères qui devront être explicités. Une démonstration empirique de la possibilité de bloquer la reconsolidation d'anciens souvenirs apparaît cruciale pour le traitement à l'étude, dans le contexte où les patients ayant un TSPT chronique souffrent d'un souvenir traumatique depuis longtemps.

Conclusion

En définitive, la présente thèse suggère que le blocage de la reconsolidation des souvenirs représente une avenue possible pour le traitement du TSPT. Il s'agit de la première recherche visant à évaluer l'efficacité d'un tel traitement, fondé à partir des prémisses de la théorie de la reconsolidation des souvenirs. Dans le cadre d'un essai ouvert, nous montrons que le traitement paraît efficace à diminuer les symptômes de TSPT, ainsi qu'à améliorer d'autres domaines importants en santé mentale, tel que la qualité de vie. Le traitement s'est avéré bénéfique pour l'ensemble des patients, bien que les femmes se soient davantage améliorées que les hommes au niveau des symptômes de TSPT. Le traitement a paru efficace auprès de patients traditionnellement plus difficiles à traiter, comme par exemple avec des patients ayant des traits de personnalité borderline marqués ou souffrant d'un trauma dans l'enfance. Pour finir, bien que l'effet thérapeutique obtenu ait été attribué au blocage de la reconsolidation des souvenirs, il

faut ajouter que nous ne possédions pas le devis nécessaire à cette démonstration de causalité. Nous nous sommes attardés à évaluer si le traitement fonctionne, et nous laissons le soin à d'autres à démontrer le mécanisme de fonctionnement du traitement.

Références

- Alberini, C. M. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 12.
- Baldwin, S. A., Wampold, B. E., & Imel, Z. E. (2007). Untangling the alliance-outcome correlation: exploring the relative importance of therapist and patient variability in the alliance. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(6), 842-852.
- Berman, D. E., & Dudai, Y. (2001). Memory extinction, learning anew, and learning the new: dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science*, 291(5512), 2417-2419.
- Bisson, J. I., Ehlers, A., Matthews, R., Pilling, S., Richards, D., & Turner, S. (2007). Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 97-104.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.
- Brantigan, C. O., Brantigan, T. A., & Joseph, N. (1982). Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *The American Journal of Medicine*, 72(1), 88-94.
- Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L. R., Davis, G. C., & Andreski, P. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 626-632.

- Brillon, P. (2010). *Comment aider les victimes souffrant de stress post-traumatique*. Montréal: Les Éditions Québecor.
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., et al. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *31*(4), 547-550.
- Cahill, L. (2005). His brain, her brain. *Scientific American*, *292*(5), 40-47.
- Cahill, L., Haier, R. J., White, N. S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., et al. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, *75*(1), 1-9.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, *371*(6499), 702-704.
- Cahill, L., & van Stegeren, A. (2003). Sex-related impairment of memory for emotional events with beta-adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, *79*(1), 81-88.
- Cain, C. K., Blouin, A. M., & Barad, M. (2004). Adrenergic transmission facilitates extinction of conditional fear in mice. *Learning & Memory*, *11*(2), 179-187.
- Chaloult, L. (2008). *La thérapie cognitivo-comportementale*. Montréal: Les Éditions de la Chenelière inc.
- Chamberlain, S. R., Muller, U., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *188*(4), 397-407.

- Clarke, S. B., Rizvi, S. L., & Resick, P. A. (2008). Borderline personality characteristics and treatment outcome in cognitive-behavioral treatments for PTSD in female rape victims. *Behavior Therapy, 39*(1), 72-78.
- Debiec, J., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2011). Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats--a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depression and Anxiety, 28*(3), 186-193.
- Dundon, W. D., Pettinati, H. M., Lynch, K. G., Xie, H., Varillo, K. M., Makadon, C., et al. (2008). The therapeutic alliance in medical-based interventions impacts outcome in treating alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence, 95*(3), 230-236.
- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience, 24*(42), 9269-9275.
- Faigel, H. C. (1991). The effect of beta blockade on stress-induced cognitive dysfunction in adolescents. *Clinical Pediatrics (Phila), 30*(7), 441-445.
- Foa, E. B., Hembree, E. A., & Rothbaum, B. O. (2007). *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences Therapist Guide*. Oxford University Press.
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2008). *Effective Treatments for PTSD: Practical Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. New York: The Guilford Press.
- Forcato, C., Rodriguez, M. L., Pedreira, M. E., & Maldonado, H. (2010). Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiology of Learning and Memory, 93*(1), 77-84.

- Ford, J. D., & Kidd, P. (1998). Early childhood trauma and disorders of extreme stress as predictors of treatment outcome with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress, 11*(4), 743-761.
- Francis, M. E., & Pennebaker, J. W. (1992). Putting stress into words: the impact of writing on physiological, absentee, and self-reported emotional well-being measures. *American Journal of Health Promotion, 6*(4), 280-287.
- Frattaroli, J. (2006). Experimental disclosure and its moderators: a meta-analysis. *Psychological Bulletin, 132*(6), 823-865.
- Gaudiano, B. A., & Miller, I. W. (2006). Patients' expectancies, the alliance in pharmacotherapy, and treatment outcomes in bipolar disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 74*(4), 671-676.
- Harris, A. H. (2006). Does expressive writing reduce health care utilization? A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 74*(2), 243-252
- Hermans, D., Dirikx, T., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Van den Bergh, O., & Eelen, P. (2005). Reinstatement of fear responses in human aversive conditioning. *Behaviour Research and Therapy, 43*(4), 533-551.
- Howego, I. M., Yellowlees, P., Owen, C., Meldrum, L., & Dark, F. (2003). The therapeutic alliance: the key to effective patient outcome? A descriptive review of the evidence in community mental health case management. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 37*(2), 169-183.

- Hrobjartsson, A., Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2011). Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(11), 1223-1229.
- Karatzias, A., Power, K., McGoldrick, T., Brown, K., Buchanan, R., Sharp, D., et al. (2007). Predicting treatment outcome on three measures for post-traumatic stress disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *257*(1), 40-46.
- Keller, S. M., Zoellner, L. A., & Feeny, N. C. (2010). Understanding factors associated with early therapeutic alliance in PTSD treatment: adherence, childhood sexual abuse history, and social support. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *78*(6), 974-979.
- 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.
- Koopman, C., Ismailji, T., Holmes, D., Classen, C. C., Palesh, O., & Wales, T. (2005). The effects of expressive writing on pain, depression and posttraumatic stress disorder symptoms in survivors of intimate partner violence. *Journal of Health Psychology*, *10*(2), 211-22.
- Kornstein, S. G., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., Yonkers, K. A., McCullough, J. P., Keitner, G. I., et al. (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1445-1452.

- Krauseneck, T., Padberg, F., Roozendaal, B., Grathwohl, M., Weis, F., Hauer, D., et al. (2010). A beta-adrenergic antagonist reduces traumatic memories and PTSD symptoms in female but not in male patients after cardiac surgery. *Psychological Medicine, 40*(5), 861-869.
- Krupnick, J. L., Sotsky, S. M., Simmens, S., Moyer, J., Elkin, I., Watkins, J., et al. (1996). The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64*(3), 532-539.
- Lee, J. L. C. (2010). Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 4*(168), 1-10.
- Leichsenring, F. (1999). Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *Journal of Personality Assessment, 73*(1), 45-63.
- Liu, H. H., Milgrom, P., & Fiset, L. (1991). Effect of a beta-adrenergic blocking agent on dental anxiety. *Journal of Dental Research, 70*(9), 1306-1308.
- Martin, D. J., Garske, J. P., & Davis, M. K. (2000). Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*(3), 438-450.
- Mayou, R. A., Ehlers, A., & Bryant, B. (2002). Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: 3-year follow-up of a prospective longitudinal study. *Behaviour Research and Therapy, 40*(6), 665-675.
- McGaugh, J. L. (2003). *Memory and Emotion*. London: Weidenfeld & Nicolson.

- McGuire, K. M., Greenberg, M. A., & Gevirtz, R. (2005). Autonomic effects of expressive writing in individuals with elevated blood pressure. *Journal of Health Psychology, 10*(2), 197-209.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*(5929), 951-955.
- Mueller, D., Porter, J. T., & Quirk, G. J. (2008). Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction. *The Journal of Neuroscience, 28*(2), 369-375.
- Mystkowski, J. L., Craske, M. G., & Echiverri, A. M. (2002). Treatment Context and Return of Fear in Spider Phobia. *Behavior Therapy, 33*, 399-416.
- Pennebaker, J. W., & Beall, S. K. (1986). Confronting a traumatic event: Toward an understanding of inhibition and disease. *Journal of Abnormal Psychology, 95*, 274-281.
- Pitman, R. K. (2011). Will reconsolidation blockade offer a novel treatment for posttraumatic stress disorder? *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 5*, 11.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory, 9*(6), 402-407.
- Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous recovery. *Learning & Memory, 11*(5), 501-509.
- Rodriguez-Romaguera, J., Sotres-Bayon, F., Mueller, D., & Quirk, G. J. (2009). Systemic propranolol acts centrally to reduce conditioned fear in rats without impairing extinction. *Biological Psychiatry, 65*(10), 887-892.
- Rossato, J. I., Bevilacqua, L. R., Izquierdo, I., Medina, J. H., & Cammarota, M. (2010). Retrieval induces reconsolidation of fear extinction memory. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, 107(50), 21801-21805.

Roth, A., & Fonagy, P. (2005). *What works for whom?* New York: The Guilford Press.

Rothbaum, B. O., Davidson, J. R., Stein, D. J., Pedersen, R., Musgnung, J., Tian, X. W., et al. (2008). A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(10), 1529-1539.

Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463(7277), 49-53.

Schnurr, P. P., Lunney, C. A., Sengupta, A., & Waelde, L. C. (2003). A descriptive analysis of PTSD chronicity in Vietnam veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 16(6), 545-553.

Seedat, S., Stein, D. J., & Carey, P. D. (2005). Post-traumatic stress disorder in women: epidemiological and treatment issues. *CNS Drugs*, 19(5), 411-427.

Smyth, J. M., Hockemeyer, J. R., & Tulloch, H. (2008). Expressive writing and post-traumatic stress disorder: effects on trauma symptoms, mood states, and cortisol reactivity. *British Journal of Health Psychology*, 13(Pt 1), 85-93.

Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(1), 30-41.

Squire, L.R., & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceeding of the National Academy of Sciences of United States of America*, 93, 13515-13522.

- Stein, Kerridge, C., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2007). Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress, 20*(6), 923-932.
- Summers, R. F., & Barber, J. P. (2010). *Psychodynamic therapy: A guide to evidence-based practice*. New York: The Guilford Press.
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience, 24*(20), 4787-4795.
- Tamminga, C. A. (2006). The anatomy of fear extinction. *American Journal of Psychiatry, 163*(6), 961.
- Tarrier, N., Sommerfield, C., Pilgrim, H., & Faragher, B. (2000). Factors associated with outcome of cognitive-behavioural treatment of chronic post-traumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy, 38*(2), 191-202.
- Taylor, J. E., & Harvey, S. T. (2009). Effects of psychotherapy with people who have been sexually assaulted: A meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior, 14*, 273-285.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense : how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Science, 356*, 1505-1515.
- Tyrer, P. (1988). Current status of beta-blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs, 36*(6), 773-783.
- van Stegeren, A. H., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijjer, J. P., et al. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage, 24*(3), 898-909.

- Vianna, M. R., Szapiro, G., McGaugh, J. L., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2001). Retrieval of memory for fear-motivated training initiates extinction requiring protein synthesis in the rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(21), 12251-12254.
- Wampold, B. E. (2000). Outcomes of individual counseling and psychotherapy: Empirical evidence addressing two fundamental questions. In S. D. Brown & R. W. Lent (Eds.), *Handbook of counseling psychology* (Vol. 4th ed., pp. 711-739). New York: Wiley.
- Wampold, B. E. (2001). *The Great Psychotherapy Debate: Models, Methods, and Findings*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Zeber, J. E., Copeland, L. A., Good, C. B., Fine, M. J., Bauer, M. S., & Kilbourne, A. M. (2008). Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 107(1-3), 53-62.
- Zlotnick, C., Rodriguez, B. F., Weisberg, R. B., Bruce, S. E., Spencer, M. A., Culpepper, L., et al. (2004). Chronicity in posttraumatic stress disorder and predictors of the course of posttraumatic stress disorder among primary care patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(2), 153-159.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

- Alberini, C. M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends in Neurosciences*, 28(1), 51-56.
- Alberini, C. M. (2007). Reconsolidation: the Samsara of Memory Consolidation. *Debates in Neurosciences*, 1, 17-24.
- Alberini, C. M. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 5, 12.
- Alberini, C. M., Milekic, M. H., & Tronel, S. (2006). Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(9), 999-1008.
- Alonso, J., Angermeyer, M., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T., Bryson, H., et al. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(Suppl420), 21-27.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Baca, E., Garcia-Garcia, M., & Porrás-Chavarino, A. (2004). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with

nonmelancholic depressive disorders. *Progress in Neuro-psychopharmacology/Biological Psychiatry*, 28(1), 57-65.

Baddeley, A. (1986). *Working Memory*. Oxford : Clarendon Press.

Baldwin, S. A., Wampold, B. E., & Imel, Z. E. (2007). Untangling the alliance-outcome correlation: exploring the relative importance of therapist and patient variability in the alliance. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(6), 842-852.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory - Second Edition (BDI-II)*. San Antonio, Tx: The Psychological Corporation

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.

Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, B(57)*, 289-300.

Berman, D. E., & Dudai, Y. (2001). Memory extinction, learning anew, and learning the new: dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science*, 291(5512), 2417-2419.

Birmes P, Brunet A, Coppin-Calmes D, et al. (2005) Symptoms of peritraumatic and acute traumatic stress among victims of an industrial disaster. *Psychiatric Services*, 56(1):93-5.

Bisson, J. I. (2010). Post-traumatic stress disorder. *Clinical Evidence (Online)*, 02 : 1005.

- Bisson, J. I., Ehlers, A., Matthews, R., Pilling, S., Richards, D., & Turner, S. (2007). Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 190, 97-104.
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S., et al. (1995). The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *Journal of Traumatic Stress*, 8(1), 75-90.
- Blanchard EB, Jones-Alexander J, Buckley TC, et al. (1996). Psychometric properties of the PTSD Checklist (PCL). *Behaviour Research and Therapy*, 34(8):669-73.
- Boccia, M. M., Blake, M. G., Acosta, G. B., & Baratti, C. M. (2006). Post-retrieval effects of icv infusions of hemicholinium in mice are dependent on the age of the original memory. *Learning & Memory*, 13(3), 376-381.
- Boyer, R., Guay, S., & Marchand, A. (2006). Épidémiologie de l'état de stress post-traumatique. In S. Guay & A. Marchand (Eds.), *Les troubles liés aux événements traumatiques* (pp. 23-50). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.
- Brantigan, C. O., Brantigan, T. A., & Joseph, N. (1982). Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *The American Journal of Medicine*, 72(1), 88-94.

- Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L. R., Davis, G. C., & Andreski, P. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 626-632.
- Brillon, P. (2010). *Comment aider les victimes souffrant de stress post-traumatique*. Montréal: Les Éditions Québecor.
- Brown, H., & Prescott, R. (2006). *Applied Mixed Models in Medicine*. New York: John Wiley & Sons, Ltd.
- Brunet, A., Ashbaugh, A.R., Saumier, D., Pitman, R.K., Nelson, M., Tremblay, J., et al. (2011). Does Reconsolidation Occur in Humans: A Reply. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(74), doi: 10.3389/fnbeh.2011.00074.
- 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., et al. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 547-550.
- Cahill, L. (2005). His brain, her brain. *Scientific American*, 292(5), 40-47.
- Cahill, L., Haier, R. J., White, N. S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., et al. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, 75(1), 1-9.

- Cahill, L., McGaugh, J. L., & Weinberger, N. M. (2001). The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 578-581.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702-704.
- Cahill, L., & van Stegeren, A. (2003). Sex-related impairment of memory for emotional events with beta-adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79(1), 81-88.
- Cain, C. K., Blouin, A. M., & Barad, M. (2004). Adrenergic transmission facilitates extinction of conditional fear in mice. *Learning & Memory*, 11(2), 179-187.
- Canadian Pharmacists Association (2008). *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, Ottawa.
- Chaloult, L. (2008). *La thérapie cognitivo-comportementale*. Montréal: Les Éditions de la Chenelière inc.
- Chamberlain, S. R., Muller, U., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(4), 397-407.
- Clarke, S. B., Rizvi, S. L., & Resick, P. A. (2008). Borderline personality characteristics and treatment outcome in cognitive-behavioral treatments for PTSD in female rape victims. *Behavior Therapy*, 39(1), 72-78.
- Cloitre, M., & Koenen, K. C. (2001). The impact of borderline personality disorder on process group outcome among women with posttraumatic stress disorder related

to childhood abuse. *International Journal of Group Psychotherapy*, 51(3), 379-398.

Coccoz, V., Maldonado, H., & Delorenzi, A. (2011). The enhancement of reconsolidation with a naturalistic mild stressor improves the expression of a declarative memory in humans. *Neuroscience*, 185, 61-72.

Coureaud, G., Languille, S., Schaal, B., & Hars, B. (2009). Pheromone-induced olfactory memory in newborn rabbits: Involvement of consolidation and reconsolidation processes. *Learning & Memory*, 16(8), 470-473.

Davis, L., Barlow, D. H., & Smith, L. (2010). Comorbidity and the treatment of principal anxiety disorders in a naturalistic sample. *Behavior Therapy*, 41(3), 296-305.

Debiec, J., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2011). Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats--a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depression and Anxiety*, 28(3), 186-193.

Debiec, J., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 36(3), 527-538.

Dudai, Y. (2006). Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2), 174-178.

Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 44(1), 93-100.

- Dundon, W. D., Pettinati, H. M., Lynch, K. G., Xie, H., Varillo, K. M., Makadon, C., et al. (2008). The therapeutic alliance in medical-based interventions impacts outcome in treating alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 95(3), 230-236.
- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, 24(42), 9269-9275.
- Ehlers, A., Clark, D. M., Hackmann, A., McManus, F., & Fennell, M. (2005). Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder: development and evaluation. *Behaviour Research and Therapy*, 43(4), 413-431.
- Eichenbaum, H. (1997). Memory: old questions, new perspectives. *Current Biology*, 7(1), R53-55.
- Eisenberg, M., & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears don't die. *The European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3397-3403.
- Eisenberg, M., Kobil, T., Berman, D. E., & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*, 301(5636), 1102-1104.
- Énard, M. (2008). *Zone*. France : Actes Sud.
- Faigel, H. C. (1991). The effect of beta blockade on stress-induced cognitive dysfunction in adolescents. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 30(7), 441-445.

- First M, Spitzer R, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996.
- Foa, E. B., Hembree, E. A., Cahill, S. P., Rauch, S. A., Riggs, D. S., Feeny, N. C., et al. (2005). Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 73*(5), 953-964.
- Foa, E. B., Hembree, E. A., & Rothbaum, B. O. (2007). *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences Therapist Guide*: Oxford University Press.
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2008). *Effective treatments for PTSD: Practical guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. New York: The Guilford Press.
- Forbes, D., Creamer, M., Hawthorne, G., Allen, N., & Mchugh, T. (2003). Comorbidity as a predictor of symptom change after treatment in combat-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease, 191*(2), 93-99.
- Forcato, C., Argibay, P. F., Pedreira, M. E., & Maldonado, H. (2009). Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: the relevance of the reminder structure. *Neurobiology of Learning and Memory, 91*(1), 50-57.
- Forcato, C., Rodriguez, M. L., Pedreira, M. E., & Maldonado, H. (2010). Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiology of Learning and Memory, 93*(1), 77-84.

- Ford, J. D., & Kidd, P. (1998). Early childhood trauma and disorders of extreme stress as predictors of treatment outcome with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress, 11*(4), 743-761.
- Francis, M. E., & Pennebaker, J. W. (1992). Putting stress into words: the impact of writing on physiological, absentee, and self-reported emotional well-being measures. *American Journal of Health Promotion, 6*(4), 280-287.
- Frankland, P. W., Ding, H. K., Takahashi, E., Suzuki, A., Kida, S., & Silva, A. J. (2006). Stability of recent and remote contextual fear memory. *Learning & Memory, 13*(4), 451-457.
- Frattaroli, J. (2006). Experimental disclosure and its moderators: a meta-analysis. *Psychological Bulletin, 132*(6), 823-865.
- Gaudiano, B. A., & Miller, I. W. (2006). Patients' expectancies, the alliance in pharmacotherapy, and treatment outcomes in bipolar disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 74*(4), 671-676.
- Gladis, M. M., Gosch, E. A., Dishuk, N. M., & Crits-Christoph, P. (1999). Quality of life: expanding the scope of clinical significance. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 67*(3), 320-331.
- Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Archives of General Psychiatry, 61*(3), 310-317.

- Harris, A. H. (2006). Does expressive writing reduce health care utilization? A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 74*(2), 243-252
- Hartley, C. A., & Phelps, E. A. (2010). Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 136-146.
- Hermans, D., Dirikx, T., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Van den Bergh, O., & Eelen, P. (2005). Reinstatement of fear responses in human aversive conditioning. *Behaviour Research and Therapy, 43*(4), 533-551.
- Hernandez, P. J., & Kelley, A. E. (2004). Long-term memory for instrumental responses does not undergo protein synthesis-dependent reconsolidation upon retrieval. *Learning & Memory, 11*(6), 748-754.
- Hoffman, B. B. (2001). Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. Tiré de J. G. Hardman & A. G. Gilman (Eds.), *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (pp. 215-268). New York: McGraw-Hill.
- Howgego, I. M., Yellowlees, P., Owen, C., Meldrum, L., & Dark, F. (2003). The therapeutic alliance: the key to effective patient outcome? A descriptive review of the evidence in community mental health case management. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 37*(2), 169-183.
- Hrobjartsson, A., Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2011). Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *Journal of Clinical Epidemiology, 64*(11), 1223-1229.

- Hupbach, A., Hardt, O., Gomez, R., & Nadel, L. (2008). The dynamics of memory: context-dependent updating. *Learning & Memory*, 15(8), 574-579.
- Hurlemann, R., Walter, H., Rehme, A. K., Kukulja, J., Santoro, S. C., Schmidt, C., et al. (2010). Human amygdala reactivity is diminished by the beta-noradrenergic antagonist propranolol. *Psychological Medicine*, 40(11), 1839-1848.
- Inda, M. C., Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2011). Memory retrieval and the passage of time: from reconsolidation and strengthening to extinction. *The Journal of Neuroscience*, 31(5), 1635-1643.
- Izard, C. E., Libero, D. Z., Putnam, P., & Haynes, O. M. (1993). Stability of emotion experiences and their relations to traits of personality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 64(5), 847-860.
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *The Annual Review of Psychology*, 59, 193-224.
- Kar, N. (2011). Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, 167-181.
- Karatzias, A., Power, K., McGoldrick, T., Brown, K., Buchanan, R., Sharp, D., et al. (2007). Predicting treatment outcome on three measures for post-traumatic stress disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(1), 40-46.
- Keane TM, Zimering RT, Caddell JM. (1985). A behavioral formulation of post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Behavior Therapist*, 8(1):9-12.

- Keller, S. M., Zoellner, L. A., & Feeny, N. C. (2010). Understanding factors associated with early therapeutic alliance in PTSD treatment: adherence, childhood sexual abuse history, and social support. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 78*(6), 974-979.
- Kelly, A., Laroche, S., & Davis, S. (2003). Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in hippocampal circuitry is required for consolidation and reconsolidation of recognition memory. *The Journal of Neuroscience, 23*(12), 5354-5360.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005a). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry, 62*(6), 593-602.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005b). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry, 62*(6), 617-627.
- Kindt, M., & Soeter, M. (2011). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*.
- 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.
- Koopman, C., Ismailji, T., Holmes, D., Classen, C. C., Palesh, O., & Wales, T. (2005). The effects of expressive writing on pain, depression and posttraumatic stress

- disorder symptoms in survivors of intimate partner violence. *Journal of Health Psychology, 10(2)*, 211-22.
- Kornstein, S. G., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., Yonkers, K. A., McCullough, J. P., Keitner, G. I., et al. (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry, 157(9)*, 1445-1452.
- Krauseneck, T., Padberg, F., Roozendaal, B., Grathwohl, M., Weis, F., Hauer, D., et al. (2010). A beta-adrenergic antagonist reduces traumatic memories and PTSD symptoms in female but not in male patients after cardiac surgery. *Psychological Medicine, 40(5)*, 861-869.
- Krupnick, J. L., Sotsky, S. M., Simmens, S., Moyer, J., Elkin, I., Watkins, J., et al. (1996). The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64(3)*, 532-539.
- Krystal JH, Tolin DF, Sanacora G, et al. (2009) Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. *Drug Discovery Today;14(13/14):690-7.*
- Lagasse, F., Devaud, J. M., & Mery, F. (2009). A switch from cycloheximide-resistant consolidated memory to cycloheximide-sensitive reconsolidation and extinction in *Drosophila*. *The Journal of Neuroscience, 29(7)*, 2225-2230.

- Lattal, K. M., & Abel, T. (2004). Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4667-4672.
- LaVoie, D. J., & Cobia, D. J. (2007). Recollecting, recognizing, and other acts of remembering: an overview of human memory. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 31(3), 135-144.
- LeDoux, J. E. (1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster Paperbacks.
- Lee, J. L., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science*, 304(5672), 839-843.
- Lee, J. L. C. (2010). Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 4(168), 1-10.
- Leichsenring, F. (1999). Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *Journal of Personality Assessment*, 73(1), 45-63.
- Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, 86(5), 1054-1083.
- Liu, H. H., Milgrom, P., & Fiset, L. (1991). Effect of a beta-adrenergic blocking agent on dental anxiety. *Journal of Dental Research*, 70(9), 1306-1308.

- Mahan, A. L., & Ressler, K. J. (Sous presse). Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neurosciences*.
- Marin, M. F., Hupbach, A., Maheu, F. S., Nader, K., & Lupien, S. J. (2011). Metyrapone administration reduces the strength of an emotional memory trace in a long-lasting manner. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8), E1221-1227.
- Marino, M. R., Dey, M., Garg, D. C., Jallad, N. S., Dorick, D. M., Martinez, J. J., et al. (1987). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-acting propranolol 60-mg capsules: A comparative evaluation. *Journal of Clinical Pharmacology*, 27(11), 885-891.
- Martin, D. J., Garske, J. P., & Davis, M. K. (2000). Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(3), 438-450.
- Mayou, R. A., Ehlers, A., & Bryant, B. (2002). Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: 3-year follow-up of a prospective longitudinal study. *Behaviour Research and Therapy*, 40(6), 665-675.
- McDonagh, A., Friedman, M., McHugo, G., Ford, J., Sengupta, A., Mueser, K., et al. (2005). Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(3), 515-524.
- McGaugh, J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153(742), 1351-1358.

- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L. (2003). *Memory and Emotion*. London: Weidenfeld & Nicolson.
- McGaugh, J. L. (2004). Memory reconsolidation hypothesis revived but restrained: theoretical comment on Biedenkapp and Rudy (2004). *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 1140-1142.
- McGhee, L. L., Maani, C. V., Garza, T. H., Desocio, P. A., Gaylord, K. M., & Black, I. H. (2009). The Effect of Propranolol on Posttraumatic Stress Disorder in Burned Service Members. *Journal of Burn care & Research*, 30(1), 92-97.
- McGuire, K. M., Greenberg, M. A., & Gevirtz, R. (2005). Autonomic effects of expressive writing in individuals with elevated blood pressure. *Journal of Health Psychology*, 10(2), 197-209.
- Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36(3), 521-525.
- Miles, J. N., Marshall, G. N., & Schell, T. L. (2008). Spanish and English versions of the PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C): Testing for differential item functioning. *Journal of Traumatic Stress*, 21(4), 369-376.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, 324(5929), 951-955.

- Mueller, D., Porter, J. T., & Quirk, G. J. (2008). Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction. *The Journal of Neuroscience*, 28(2), 369-375.
- Muller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre von Gedächtnis. *Zeitschrift für Psychologie, Ergänzungsband 1*, 1-300.
- Muller, U., Mottweiler, E., & Bublak, P. (2005). Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 19(1), 21-28.
- Mystkowski, J. L., Craske, M. G., & Echiverri, A. M. (2002). Treatment Context and Return of Fear in Spider Phobia. *Behavior Therapy*, 33, 399-416.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences*, 26(2), 65-72.
- Nader, K., & Einarsson, E. O. (2010). Memory reconsolidation: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 27-41.
- Nader, K., & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 224-234.
- Nader, K., Hardt, O., & Wang, S. H. (2005). Response to Alberini: right answer, wrong question. *Trends in Neurosciences*, 28(7), 346-347.
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726.

- NICE. (2005). *Post-traumatic stress disorder: The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care* (Vol. 26). London: Gaskell and the British Psychological Society.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., & Pitman, R. K. (2002). Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 271-293.
- Pagura, J., Stein, M. B., Bolton, J. M., Cox, B. J., Grant, B., & Sareen, J. (2010). Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1190-1198.
- Pennebaker, J. W., & Beall, S. K. (1986). Confronting a traumatic event: Toward an understanding of inhibition and disease. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 274-281.
- Perez-Cuesta, L. M., & Maldonado, H. (2009). Memory reconsolidation and extinction in the crab: mutual exclusion or coexistence? *Learning & Memory*, 16(11), 714-721.
- Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M., & Grant, B. F. (2011). Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(3), 456-465.
- Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, 26(3), 221-223.
- Pitman, R. K. (2011). Will reconsolidation blockade offer a novel treatment for posttraumatic stress disorder? *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 5, 11.

- Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. (2002) Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51(2):189-92.
- Power, A. E., Berlau, D. J., McGaugh, J. L., & Steward, O. (2006). Anisomycin infused into the hippocampus fails to block "reconsolidation" but impairs extinction: the role of re-exposure duration. *Learning & Memory*, 13(1), 27-34.
- Przybylski, J., Roulet, 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.
- Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioral Brain Research*, 84(1-2), 241-246.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 9, 402-407.
- Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 11(5), 501-509.
- Riccio, D. C., Moody, E. W., & Millin, P. M. (2002). Reconsolidation reconsidered. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37(4), 245-253.
- Robinson, M. J., & Franklin, K. B. (2010). Reconsolidation of a morphine place preference: impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research*, 213(2), 201-207.

- Robinson, M. J., Ross, E. C., & Franklin, K. B. (2011). The effect of propranolol dose and novelty of the reactivation procedure on the reconsolidation of a morphine place preference. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 281-284.
- Rodriguez-Romaguera, J., Sotres-Bayon, F., Mueller, D., & Quirk, G. J. (2009). Systemic propranolol acts centrally to reduce conditioned fear in rats without impairing extinction. *Biological Psychiatry*, 65(10), 887-892.
- Rossato, J. I., Bevilacqua, L. R., Izquierdo, I., Medina, J. H., & Cammarota, M. (2010). Retrieval induces reconsolidation of fear extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(50), 21801-21805.
- Roth, A., & Fonagy, P. (2005). *What works for whom?* New York: The Guilford Press.
- Rothbaum, B. O., Davidson, J. R., Stein, D. J., Pedersen, R., Musgnung, J., Tian, X. W., et al. (2008). A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(10), 1529-1539.
- Salinska, E., Bourne, R. C., & Rose, S. P. (2004). Reminder effects: the molecular cascade following a reminder in young chicks does not recapitulate that following training on a passive avoidance task. *The European Journal of Neuroscience*, 19(11), 3042-3047.
- Sangha, S., Scheibenstock, A., & Lukowiak, K. (2003). Reconsolidation of a long-term memory in *Lymnaea* requires new protein and RNA synthesis and the soma of right pedal dorsal 1. *The Journal of Neuroscience*, 23(22), 8034-8040.

- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463(7277), 49-53.
- Schiller, D., & Phelps, E.A. (2011) Does reconsolidation occur un humans? *Frontiers in Beharional Neuroscience*, 5(24), 1-12.
- Schnurr, P. P., & Lunney, C. A. (2008). Exploration of gender differences in how quality of life relates to posttraumatic stress disorder in male and female veterans. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(3), 383-393.
- Schnurr, P. P., Lunney, C. A., Sengupta, A., & Waelde, L. C. (2003). A descriptive analysis of PTSD chronicity in Vietnam veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 16(6), 545-553.
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2010). Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(2), 153-157.
- Seedat, S., Stein, D. J., & Carey, P. D. (2005). Post-traumatic stress disorder in women: epidemiological and treatment issues. *CNS Drugs*, 19(5), 411-427.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

- Smyth, J. M., Hockemeyer, J. R., & Tulloch, H. (2008). Expressive writing and post-traumatic stress disorder: effects on trauma symptoms, mood states, and cortisol reactivity. *British Journal of Health Psychology, 13*(Pt 1), 85-93.
- Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory, 94*(1), 30-41.
- Sotgiu, I., & Galati, D. (2007). Long-term memory for traumatic events: experiences and emotional reactions during the 2000 flood in Italy. *The Journal of Psychology, 141*(1), 91-108.
- Squire, L.R., & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceeding of the National Academy of Sciences of United States of America, 93*, 13515-13522.
- Stein, Kerridge, C., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2007). Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress, 20*(6), 923-932.
- Strange, B. A., Kroes, M. C., Fan, J. E., & Dolan, R. J. (2010). Emotion causes targeted forgetting of established memories. *Frontiers in Behavioral Neurosciences, 4*, 175.
- Summers, R. F., & Barber, J. P. (2010). *Psychodynamic therapy: A guide to evidence-based practice*. New York: The Guilford Press.
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience, 24*(20), 4787-4795.

- Tamminga, C. A. (2006). The anatomy of fear extinction. *American Journal of Psychiatry*, 163(6), 961.
- Tarrier, N., Sommerfield, C., Pilgrim, H., & Faragher, B. (2000). Factors associated with outcome of cognitive-behavioural treatment of chronic post-traumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 38(2), 191-202.
- Taylor, S. (2003). Outcome predictors for three PTSD treatments : exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 17(2), 149-162.
- Taylor, J. E., & Harvey, S. T. (2010). A meta-analysis of the effects of psychotherapy with adults sexually abused in childhood. *Clinical Psychology Review*, 30(6), 749-767.
- Taylor, J. E., & Harvey, S. T. (2009). Effects of psychotherapy with people who have been sexually assaulted: A meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior*, 14, 273-285.
- The WHOQOL Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological Medicine*, 28(3), 551-558.
- Tronel, S., Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2005). Linking new information to a reactivated memory requires consolidation and not reconsolidation mechanisms. *PLoS Biology*, 3(9), 1630-1638.

- Tronel, S., & Sara, S. J. (2002). Mapping of olfactory memory circuits: region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learning & Memory*, 9(3), 105-111.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense : how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Science*, 356, 1505-1515.
- Tyrer, P. (1988). Current status of beta-blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs*, 36(6), 773-783.
- Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, et al. (2003) Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry*, 54(9):947-9.
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Patterson, B., & Boyle, M. H. (2008). Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(3), 171-181.
- van Stegeren, A. H., Everaerd, W., Cahill, L., McGaugh, J. L., & Gooren, L. J. (1998). Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology*, 138(3-4), 305-310.
- Van Stegeren, A. H., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijjer, J. P., et al. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*, 24(3), 898-909.
- Vianna, M. R., Szapiro, G., McGaugh, J. L., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2001). Retrieval of memory for fear-motivated training initiates extinction requiring protein synthesis in the rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(21), 12251-12254.

- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620.
- Walle, T., Fagan, T. C., Walle, U. K., Oexmann, M. J., Conradi, E. C., & Gaffney, T. E. (1981). Food-induced increase in propranolol bioavailability--relationship to protein and effects on metabolites. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(6), 790-795.
- Walle, U. K., Fagan, T. C., Topmiller, M. J., Conradi, E. C., & Walle, T. (1994). The influence of gender and sex steroid hormones on the plasma binding of propranolol enantiomers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37(1), 21-25.
- Wampold, B. E. (2000). Outcomes of individual counseling and psychotherapy: Empirical evidence addressing two fundamental questions. In S. D. Brown & R. W. Lent (Eds.), *Handbook of counseling psychology* (Vol. 4th ed., pp. 711-739). New York: Wiley.
- Wampold, B. E. (2001). *The Great Psychotherapy Debate: Models, Methods, and Findings*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Weathers, F., Litz, B., Herman, D., Huska, J., & Keane, T. (1993). *The PTSD Checklist (PCL): Reliability, Validity, and Diagnostic Utility*. Paper presented at the Annual Convention of the International Society for Traumatic Stress Studies.
- West, B. T., Welch, K. B., & Galecki, A. T. (2006). *Linear mixed models: A practical guide using statistical software*. New York: Chapman Hall / CRC Press.

- Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 273(1), 59-65.
- Winters, B. D., Tucci, M. C., & DaCosta-Furtado, M. (2009). Older and stronger object memories are selectively destabilized by reactivation in the presence of new information. *Learning & Memory*, 16(9), 545-553.
- Wittmann, L., Lindy, J., Marmar, C., Kudler, H., & Brett, E. (2009). *25 Years of ISTSS: Psychodynamic Contributions Then and Now*. Paper presented at the ISTSS 25th Annual Meeting. Traumatic Stress Disorders : Toward DSM-V and ICD-11.
- Yamada, D., Zushida, K., Wada, K., & Sekiguchi, M. (2009). Pharmacological discrimination of extinction and reconsolidation of contextual fear memory by a potentiator of AMPA receptors. *Neuropsychopharmacology*, 34(12), 2574-2584.
- Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *New English Journal of Medicine*, 346(2), 108-114.
- Zeber, J. E., Copeland, L. A., Good, C. B., Fine, M. J., Bauer, M. S., & Kilbourne, A. M. (2008). Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 107(1-3), 53-62.
- Zhao, L.-Y., Sun, L.-L., Shi, J., Li, P., Zhang, Y., & Lu, L. (Sous presse). Effects of β -adrenergic receptor blockade on drug-related memory reconsolidation in abstinent heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*.
- Zlotnick, C., Rodriguez, B. F., Weisberg, R. B., Bruce, S. E., Spencer, M. A., Culpepper, L., et al. (2004). Chronicity in posttraumatic stress disorder and

predictors of the course of posttraumatic stress disorder among primary care patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(2), 153-159.

APPENDICE A

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TSPT SELON LE DSM-IV

Trouble de stress post-traumatique

A. Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :

1. Le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée.
2. La réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

B. L'événement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des façons suivantes :

1. Souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement provoquant un sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées ou des perceptions.
2. Rêves répétitifs de l'événement provoquant un sentiment de détresse.
3. Impression ou agissements soudains « comme si » l'événement traumatique allait se reproduire (incluant le sentiment de revivre l'événement, des illusions, des hallucinations, et des épisodes dissociatifs (flash-back), y compris ceux qui surviennent au réveil ou au cours d'une intoxication).
4. Sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique en cause.
5. Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement traumatique en cause.

C. Évitement persistant des stimuli associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (ne préexistant pas au traumatisme), comme en témoigne la présence d'au moins trois des manifestations suivantes :

1. Efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associés au traumatisme.
2. Efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme.
3. Incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme.
4. Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités.
5. Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres.
6. Restriction des affects.
7. Sentiment d'avenir « bouché ».

D. Présence de symptômes persistants traduisant une activation neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) comme en témoigne la présence d'au moins deux des manifestations suivantes :

1. Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu.
2. Irritabilité ou accès de colère.
3. Difficultés de concentration.
4. Hypervigilance.
5. Réaction de sursaut exagérée.

E. La perturbation (symptômes des critères B, C, D) dure plus d'un mois.

F. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Spécifier si :

Aigu : si la durée des symptômes est de moins de trois mois.

Chronique : si la durée des symptômes est de trois mois ou plus.

Survenue différée : si le début des symptômes survient au moins six mois après le facteur de stress.

APPENDICE B

DÉCISIONS DE PUBLICATION

Dear Dr. Poundja-

We are in receipt of your manuscript titled *Des clés pour la théorie de la reconsolidation des souvenirs*. You should receive some notice of the status of your manuscript within 60 to 90 days. During this period you should not submit your manuscript to another journal. If your manuscript is accepted for publication, you will be required to transfer your copyright to CPA, provide full disclosure of any conflict of interest, and certify compliance with CPA ethical principles.

Your manuscript number is 2011-0059. To receive an e-mail detailing the history of your manuscript visit http://www.jbo.com/jbo3/dsp_checkhistory.cfm?journal_code=cap2 and enter your lastname as username and your manuscript number as password.

Sincerely,

Canadian Psychology Editorial Office

APPENDICE C

TABLEAU ADDITIONNEL

Tableau 3. Variabilité de possibles prédicteurs de l'amélioration du TSPT.¹

Prédicteurs comorbides	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart type
Nombre de troubles de l'Axe I	0	5	1.44	1.44
Score de dépression ²	7	40	22.76	10.01
Score de personnalité borderline ³ (range : 51 – 357)	66	318	146.61	55.44

1 : Ce tableau porte sur des analyses additionnelles de l'article du Chapitre IV, publié à *European Journal of Psychotraumatology*.

2 : L'étendue possible des scores sur le questionnaire est de 0 – 63, et les seuils diagnostiques sont de 10 -18 (dépression légère), 19 – 29 (dépression modérée), 30 et plus (dépression sévère) (Beck, Steer, & Brown, 1996).

3 : L'étendue possible des scores sur le questionnaire est de 51 – 357. Le calcul du seuil diagnostique se fait en prenant les 20 items considérés critiques pour le diagnostic, en les cotant sous forme « symptôme présent » (scores de 5-6-7 sur l'item) ou « symptôme absent » (scores de 1-2-3-4), et en additionnant le nombre de symptômes présents. Le seuil diagnostique est de 10 symptômes présents (Leichsenring, 1999). Dans notre échantillon, il y aurait 5 / 28 patients souffrant d'un trouble de personnalité borderline selon le questionnaire.

APPENDICE D

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre du projet

Un nouveau traitement pour le TSPT chronique utilisant le propranolol post-réactivation.

Chercheurs Principaux

Alain Brunet, Ph.D., professeur adjoint, département de psychiatrie de l'Université McGill, Centre de recherche de l'Hôpital Douglas.

Karim Nader, Ph.D., professeur adjoint, département de psychologie de l'Université McGill.

Roger K. Pitman, M.D., Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, & Massachusetts General Hospital, USA.

Lieux de Recherche

Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, 6875 boulevard LaSalle, Montréal, QC, H4H 1R3.

But de la recherche

Le but de cette recherche est d'utiliser le propranolol, un bêta-bloquant habituellement utilisé pour réduire les problèmes de cœur, d'hypertension artérielle ou de migraines; dans notre étude, le propranolol sera utilisé pour réduire la force des souvenirs traumatiques chez les personnes souffrant d'un trouble de stress post-traumatique chronique.

Vous avez été recruté parce que nous croyons que vous ayez vécu un événement traumatique et que vous souffrez du trouble de stress post-traumatique.

Pour cette étude, nous recruterons 24 participants qui seront suivis pendant six mois.

Critères d'exclusion :

Attention : vous ne devez pas participer à cette recherche si vous avez une des conditions médicales suivantes :

- Pression systolique (pression artérielle maximale) < 100mm Hg.
- Un rythme cardiaque inférieur à 55 battements par minute.
- Toute condition médicale pour laquelle la prescription de propranolol serait contre-indiquée, comme par exemple: de l'insuffisance cardiaque congestive, un trouble du rythme cardiaque ou bloc cardiaque, du diabète, des bronchites chroniques ou de l'emphysème.
- Des crises d'asthme, si elles se sont produites dans les derniers 10 ans, ou à un moment quelconque mais déclenchées par un bêta-bloquant, ou actuellement traitées, peu importe la date de survenue.
- Toute autre réaction négative ou d'incompatibilité avec un bêta-bloquant.
- L'usage actuel d'une autre médication qui pourrait occasionner une interaction dangereuse avec le propranolol, incluant d'autres bêta-bloquants : Atenolol (Tenormin), Metoprolol (Toprol, Lopressor), Labetolol (Normodyne, Trandate), Nadolol (Corgard), Sotalol (Betapace), Carvedilol (Coreg), Timolol (Timoptic), Levobunolol (Betagan), Metipranolol (optipranolol)).
- État d'ébriété, ou consommation de drogue abusive, incluant des opiacés, la marijuana, la cocaïne, les amphétamines.
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- Des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, ou le trouble bipolaire.
- Le fait de suivre actuellement une psychothérapie.
- Un score au-delà de 20 sur le DES (Dissociative Experience Scale).
- Ne pas être apte à lire le français ou l'anglais (niveau de cinquième année).

Description de la Recherche

Pour participer, il faut avoir vécu un événement traumatique par le passé. C'est un événement dans lequel vous avez été exposé, ou confronté à un ou des événements ayant impliqué la mort menace de mort, ou de blessures graves ou une menace à votre intégrité physique ou à celle d'autrui. Cette étude nécessite neuf rencontres à l'intérieur de six mois (les huit premières rencontres se dérouleront durant les premières huit semaines). Chaque rencontre sera séparée d'une semaine.

Si vous acceptez de participer, nous procéderons comme suit :

Semaine 0 : 2 heures

- Nous vous expliquerons le projet et vous ferons signer le formulaire de consentement.

- Nous vous demanderons plus de détails concernant votre événement traumatique pour déterminer si vous avez un TSPT. Si vous ne souffrez pas d'un TSPT, nous mettrons fin à votre participation à l'étude et nous vous offrirons une compensation financière de 15\$.
- Si vous souffrez d'un TSPT, nous vous ferons compléter des questionnaires psychologiques.

Semaine 1: 4 heures

- Nous procéderons à un examen médical pour déterminer si vous pouvez participer. Si vous ne le pouvez pas, nous vous excluons de l'étude et nous vous fournirons une compensation financière (15\$).
- Vous aurez à prendre une première dose qui contiendra le médicament (propranolol à courte durée, 2/3 mg/kg).
- Votre rythme cardiaque et votre pression sanguine seront mesurés aux 30 minutes.
- Ensuite, nous vous demanderons de prendre 10 minutes pour décrire votre événement traumatique et vos réactions associées.
- Si vous tolérez bien la médication, vous recevrez la deuxième dose du médicament (propranolol à longue durée, 1 mg/kg). Pour bien tolérer la médication, il faut que : (1) votre pression sanguine n'ait pas baissé de 30% ou plus, ou encore qu'elle ne se situe pas sous 90mmHg; (2) aussi, il ne faut pas que votre rythme cardiaque ait chuté de plus de 30% ou encore sous les 50 battements par minute. Si vous ne tolérez pas bien la médication, vous serez exclus de l'étude.

Semaine 2-6 : 1.5 heures

- Vous recevrez les deux doses de médication en même temps.
- Ensuite, nous vous demanderons de prendre 15 minutes pour parler de votre événement traumatique et de vos réactions associées.
- Si vous vous sentez bien, vous pourrez alors quitter.

Semaine 7 : 3 heures

- Comme lors de votre première visite, nous évaluerons votre TSPT et vous remplirez des questionnaires.
- Nous vous installerons ensuite dans une pièce contenant un fauteuil confortable et poserons sur vous des petits capteurs destinés à enregistrer les mesures physiologiques suivantes : réponse psychogalvanique, fréquence cardiaque, et votre tension musculaire.
- Nous vous présenterons en alternance 4 courts récits enregistrés durant 30 secondes : 2 récits relateront votre événement traumatique, et 2 autres relateront un événement neutre.

- Vous complétez un questionnaire portant sur vos symptômes de stress post-traumatique.
- Vous ne recevrez pas de médication.

Semaine 26 : suivi de six mois : 3 heures

- Comme lors de la Semaine 7, nous évaluerons votre TSPT et vous complétez des questionnaires.
- Comme lors de la Semaine 7, nous poserons sur vous des capteurs destinés à enregistrer différentes mesures psychophysiologiques.
- Vous complétez des questionnaires psychologiques.
- Vous ne recevrez pas de médication.

Bénéfices de la participation à la recherche

Il se peut que votre participation à cette recherche diminue vos symptômes de stress post-traumatique, cependant nous ne pouvons vous l'assurer. Ces symptômes incluent les cauchemars, les flash-backs, les difficultés de concentration, les sursauts exagérés, etc.

Préjudices et inconvénients possibles

Le propranolol est utilisé depuis plus de 30 ans et ses effets secondaires sont amplement connus. Les principaux effets secondaires constatés sont les suivants :

- Hypotension (< 1%).
- Problèmes gastro-intestinaux (<1%).
- Asthme (4.3%).
- Mains et pieds froids (2.3%).
- Fatigue (4.7%).
- Diarrhée (1.9%).

Lorsque ces effets secondaires sont constatés, ils sont en général modérés et de courte durée. De plus, vous serez dans un environnement médical, à proximité d'une infirmière et d'un médecin. Aussi, il y a une très faible possibilité que votre activité sexuelle soit réduite, mais si jamais cela vous arrive, ce ne sera qu'à court-terme et entièrement réversible.

Un second risque est lié au fait de reparler de votre événement traumatique. Avoir à reparler et réécouter le récit de l'événement traumatique, ainsi que certaines questions, pourraient susciter des émotions vives telles que la tristesse ou la colère. Un psychologue sera sur place pour vous assister, le cas échéant.

Si vous constatez que la prise du médicament vous rend somnolent, ou diminue vos capacités de concentration, ne conduisez pas un véhicule motorisé ou toute autre machinerie lourde jusqu'au jour suivant.

Le propranolol comporte un risque de retard dans la grossesse, dans le cas d'un enfant qui n'est pas encore né. Si vous êtes enceinte, vous ne devriez pas participer. Vous ne devriez pas participer non plus si vous allaitez.

Mis à part ces inconvénients, votre participation à cette étude ne vous causera aucun préjudice. Cependant, il peut exister des risques dont nous ignorons l'existence pour le moment. Toute nouvelle information pouvant affecter votre condition ou influencer votre désir de poursuivre votre participation à l'étude vous sera communiquée.

Participation volontaire

Votre participation à cette étude est volontaire. Votre décision de participer ou non n'affectera pas la qualité des soins médicaux que vous recevez déjà ou recevrez à l'avenir. **Vous pouvez mettre un terme à votre participation n'importe quand et ce, sans aucun préjudice.** Vous êtes libre de refuser de répondre à n'importe quelle question et vous pouvez en tout temps nous contacter si vous avez des questions à propos de ce projet de recherche.

Les chercheurs principaux ou l'organisme subventionnaire peuvent mettre fin à votre participation à l'étude avec ou sans votre consentement, en tout temps.

Confidentialité

Afin d'en assurer sa confidentialité, seul un code numérique identifiera votre dossier. La liste permettant de faire le lien entre votre nom et votre numéro de dossier sera conservée séparément des dossiers. Vos données seront gardées sous clé (ou dans un ordinateur comportant un mot de passe). Seul le personnel de recherche du Professeur Brunet aura accès aux données.

Aucune information ne révélant votre identité ne sera diffusée ou publiée à moins que vous n'y ayez expressément consenti.

Si vous nous transmettez des informations suggérant que vous représentez un danger pour vous-même ou pour les autres, la loi nous oblige à briser la confidentialité et à rapporter ces informations aux autorités légales. Il peut arriver que des dossiers de recherche soient exigés par la cour. La confidentialité est donc respectée dans la mesure où la loi le permet.

Compensation financière

Comme compensation pour votre temps, vous recevrez 15\$ par visite pour les six séances de traitement, un chèque de 50\$ pour la première séance d'évaluation (Semaine 0), pour la séance d'évaluation à la semaine 7 et à la semaine 26. Ainsi, vous recevrez un montant total de 285\$. Vous recevrez les chèques par la poste, qui vous parviendront à l'intérieur de trois semaines après l'évaluation.

Contacts

Si vous vous sentez lésé dans votre intégrité par notre protocole de recherche, ou si vous avez des questions concernant vos droits en tant que participant, vous pouvez contacter l'ombudsman de l'Hôpital Douglas, Mme Francine Bourassa au (514) 761 6131, poste 3287.

Pour toute question concernant l'étude, vous pouvez rejoindre Joaquin Poundja, candidat doctoral en psychologie clinique, au (514) 761 6131, poste 3472, ou Prof. Alain Brunet, Ph.D., chercheur principal au (514) 761 6131 poste 4348.

Libre consentement

J'ai lu ou me suis fait lire ce qui précède.

Le chercheur ou coordonnateur de l'étude (voir ci-bas) m'a expliqué l'étude et a répondu à mes questions. Il m'a indiqué les risques et désavantages associés à l'étude. On m'a indiqué les traitements alternatifs disponibles, tel que la psychothérapie et la prescription d'anti-dépresseurs.

Je comprends que je ne suis pas obligé de participer à l'étude, et que si j'y participe, je peux néanmoins me retirer de l'étude en tout temps. Je comprends que, si je refuse de participer ou que je me retire, je ne serai pénalisé, que je conserverai mes droits et autres avantages habituels.

Les résultats de cette étude pourraient être publiés, mais sans aucune perte de confidentialité et sans que les dossiers personnels ne soient révélés (à moins d'être requis par la loi).

Nom du participant : _____

Signature du participant: _____

Nom du chercheur principal / coordonnateur de recherche : _____

Signature du chercheur principal / coordonnateur de recherche: _____

Date : _____

APPENDICE E

QUESTIONNAIRES

No. du participant : _____

Date : _____

Informations Sociodémographiques

Age : _____

Sexe : _____

Ethnie (identifiez tous ceux qui s'appliquent) :

- Caucasien (ne)
- De race noire
- Hispanique
- Asiatique
- Amérindien (ne)
- Autre

Statut social (Identifiez tous ceux qui s'appliquent)

- Marié(e)
- Conjoint de fait
- Séparé (e) – Divorcé (e)
- Veuf-veuve
- Célibataire

Années de scolarité : _____

Revenu individuel :

- \$15,000 et moins
- \$15,001 à \$30,000
- \$30,001 à \$50,000
- \$50,001 à \$70,000
- \$70,001 à \$90,000
- \$90,001 et plus

Revenus familiaux :

- \$15,000 et moins
- \$15,001-\$30,000
- \$30,001-\$50,000
- \$50,001-\$70,000
- \$70,001-\$90,000
- \$90,001 et plus

Numéro de dossier

Initiales du client

CAPS

CLINICIAN-ADMINISTERED PTSD SCALE

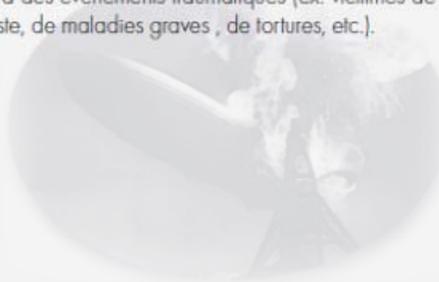
Version Française

Qu'est ce que la CAPS ?

- La CAPS est une entrevue semi-dirigée permettant de poser un diagnostic actuel ou passé d'État de stress post-traumatique (ESPT) congruent avec la nomenclature DSM-IV (APA, 1994).
- L'entrevue se présente sous la forme d'une série de questions répertoriant chacun des 17 symptômes cardinaux d'ESPT.
- L'entrevue CAPS permet d'évaluer la sévérité de chaque symptôme et de recueillir suffisamment d'information pour poser le diagnostic d'ESPT.
- La CAPS a été développée par le Centre national pour le stress posttraumatique des États-Unis (*National Center for PTSD*), par Blake D.D., Weathers F.W., Nagy L.M., Kaloupek D.G., Charney D.S. et Keane T.M.

Dans quel contexte utiliser la CAPS ?

- La CAPS est employée à des fins d'évaluation clinique, scientifique (recherche), ou juridique auprès d'une clientèle adulte et adolescente (15 ans et plus).
- Développée initialement pour évaluer d'anciens militaires, l'entrevue CAPS est maintenant utilisée pour évaluer une multitude de populations exposées à des événements traumatiques (ex. victimes de viols, d'agressions, d'accidents de la route, d'accidents de travail, d'inceste, de maladies graves, de tortures, etc.).



Numéro de dossier

Initiales du client

INSTRUCTIONS

1. Informer la personne interviewée:

« Je vais maintenant vous poser des questions à propos de certaines situations difficiles ou stressantes qui peuvent survenir. En voici quelques exemples: voir ou subir un accident grave, un incendie, un ouragan ou un tremblement de terre; être agressé(e), battu(e) ou attaqué(e) avec une arme; être forcé(e) d'accomplir des actes sexuels contre son gré. Je vais d'abord vous demander de prendre connaissance de la liste de telle situations et de cocher celles qui s'appliquent à votre cas. Ensuite, si l'une des situations s'applique à vous, je vais vous demander de m'expliquer brièvement ce qui s'est passé et ce que vous avez ressenti au moment où c'est arrivé.»

« Il peut être pénible de se rappeler certaines de ces situations qui peuvent rappeler des souvenirs désagréables ou des sentiments douloureux. En parler soulage certaines personnes, mais c'est à vous de décider ce que vous voulez me dire. Au cours de notre entretien, si vous vous sentez bouleversé(e), dites-le moi et nous pourrions faire une pause pour en parler. Si vous avez des questions à poser ou s'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas très bien, veuillez me le dire. Avez-vous des questions avant de commencer l'entrevue? »

2. Remettre la check-list et donner les instructions pour que la personne la complète (voir check-list)

Une fois la liste des événements potentiellement traumatiques complétée, explorer le caractère traumatique de trois événements.

Si plus de trois événements sont cochés comme pertinents: vous devrez déterminer les trois événements à explorer. Par exemple : Le premier, le pire et le plus récent des événements, ou les trois pires événements ou, le traumatisme qui peut être d'intérêt, etc...

3. Évaluer le caractère traumatique des événements:

Des événements sont-ils cochés comme pertinents sur la page précédente?

- Oui** - Si «oui», remplir la feuille du premier événement et procéder à l'interrogation.
- Non** - Si «non», poser la question «Avez-vous déjà été menacé de mort ou de blessure grave, même si vous n'avez pas réellement été blessé(e) ou n'avez pas subi de dommage?»
- Oui** - Si «oui», remplir la feuille du premier événement et procéder à l'interrogation
- Non** - Si «non», poser la question «Avez-vous déjà été menacé de mort ou de blessure grave, même si vous n'avez pas réellement été blessé(e) ou n'avez pas subi de dommage?»
- Oui** - Si «oui», remplir la feuille du premier événement et procéder à l'interrogation.
- Non** - Si «non», le patient n'est pas admissible à l'évaluation.

Numéro de dossier

Initiales du client

Liste des événements potentiellement traumatiques.

Remettre la liste à la personne interviewée et lui dire:

« Voici une liste de situations difficiles ou stressantes qu'une personne peut avoir à traverser (vivre). Pour chaque situation, cocher une ou plusieurs cases pour indiquer que : **(a)** Vous avez vécu **personnellement** une telle situation ; **(b)** Une autre personne a vécu une telle situation et **vous en avez été témoin** ; **(c)** Vous **avez appris** qu'un de vos proches a vécu une telle situation ; **(d)** La situation **ne s'applique pas** à vous. »

Événement	Cela m'est arrivé	J'en ai été témoin	Je l'ai appris	Ne s'applique pas
1. Catastrophe naturelle (inondation, ouragan, tornade, tremblement de terre, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Incendie ou explosion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Accident de la route (accident de voiture ou de bateau, déraillement de train, écrasement d'avion...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Accident grave au travail, à domicile ou pendant des occupations de loisirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Exposition à une substance toxique (produits chimiques dangereux, radiation, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Agression physique (avoir été attaqué, frappé, poignardé, battu, reçu des coups de pieds, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Attaque à main armée (avoir été blessé par arme à feu ou arme tranchante, avoir été menacé avec un couteau, une arme à feu ou une bombe, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Agression sexuelle (viol, tentative de viol, être obligé d'accomplir tout acte sexuel par la force ou sous des menaces)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Autre expérience sexuelle non désirée et désagréable (abus sexuel dans l'enfance).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Participation à un conflit armé ou présence dans une zone de guerre (dans l'armée ou comme civil)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Captivité (avoir été kidnappé, enlevé, pris en otage, incarcéré comme prisonnier de guerre, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Maladie ou blessure mettant la vie en danger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Souffrances humaines intenses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Mort violente (homicide, suicide, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mort subite et inattendue d'un proche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Blessure grave, dommage ou mort causé par vous à quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Toute autre expérience très stressante (négligence sévère dans l'enfance, torture). Préciser.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Numéro de dossier

Initiales du client

Feuille d'exploration des événements potentiellement traumatiques

Premier événement: préciser le choix de l'événement exploré (le pire, le plus récent, etc.) _____

Description de l'événement	
Que s'est-il passé ? Quel âge aviez-vous ? Qui d'autre était impliqué ? Combien de fois est-ce arrivé ? Y a-t-il eu ou avez-vous reçu des menaces de mort ? Des blessures graves ?	Description: type d'événement, victime(s), auteur(s) de l'acte, témoin(s) âge, fréquence
Comment avez-vous réagi sur le plan émotif pendant et peu après l'événement ? Avez-vous eu très peur ? Étiez-vous très anxieux ? Horrifié ? Avez-vous ressenti de l'impuissance ? Jusqu'à quel point ? Étiez-vous en état de choc ou tellement abasourdi(e) que vous n'avez rien ressenti ? Comment était-ce ? Comment les autres ont-ils perçu votre réaction émotive ? Et après l'événement comment avez-vous réagi sur le plan émotif ?	

A1	Oui	Non	Soi	Autrui
Menace de mort ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blessure grave ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menace pour l'intégrité physique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2	Oui	Non	Durant	Après
Peur intense, impuissance ou horreur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le sujet satisfait-il au critère A ?

Le critère A est rempli si la réponse est « oui » à au moins une question de A1 et « oui » pour A2.

Oui Non

Numéro de dossier

Initiales du client

Feuille d'exploration des événements potentiellement traumatiques

Deuxième événement: préciser le choix de l'événement exploré (le pire, le plus récent, etc.) _____

Description de l'événement	
<p>Que s'est-il passé ?</p> <p>Quel âge aviez-vous ? Qui d'autre était impliqué ? Combien de fois est-ce arrivé ? Y a-t-il eu ou avez-vous reçu des menaces de mort ? Des blessures graves ?</p>	<p>Description: type d'événement, victime(s), auteur(s) de l'acte, témoin(s) âge, fréquence</p>
<p>Comment avez-vous réagi sur le plan émotif pendant et peu après l'événement ?</p> <p>Avez-vous eu très peur ? Étiez-vous très anxieux ? Horrifié ? Avez-vous ressenti de l'impuissance ? Jusqu'à quel point ? Étiez-vous en état de choc ou tellement abasourdi(e) que vous n'avez rien ressenti ? Comment était-ce ? Comment les autres ont-ils perçu votre réaction émotive ? Et après l'événement comment avez-vous réagi sur le plan émotif ?</p>	

A1	Oui	Non	Soi	Autrui
Menace de mort ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blessure grave ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menace pour l'intégrité physique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2	Oui	Non	Durant	Après
Peur intense, impuissance ou horreur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le sujet satisfait-il au critère A ?

Le critère A est rempli si la réponse est « oui » à au moins une question de A1 et « oui » pour A2.

Oui Non

		Numéro de dossier <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Initiales du client <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
--	--	--	--	--

Feuillelet d'exploration des événements potentiellement traumatiques

Troisième événement: préciser le choix de l'événement exploré (le pire, le plus récent, etc.) _____

Description de l'événement	
<p>Que s'est-il passé ?</p> <p>Quel âge aviez-vous ? Qui d'autre était impliqué ? Combien de fois est-ce arrivé ? Y a-t-il eu ou avez-vous reçu des menaces de mort ? Des blessures graves ?</p>	<p>Description: type d'événement, victime(s), auteur(s) de l'acte, témoin(s) âge, fréquence</p>
<p>Comment avez-vous réagi sur le plan émotif pendant et peu après l'événement ?</p> <p>Avez-vous eu très peur ? Étiez-vous très anxieux ? Horrifié ? Avez-vous ressenti de l'impuissance ? Jusqu'à quel point ? Étiez-vous en état de choc ou tellement abasourdi(e) que vous n'avez rien ressenti ? Comment était-ce ? Comment les autres ont-ils perçu votre réaction émotive ? Et après l'événement comment avez-vous réagit sur le plan émotif ?</p>	

A1	Oui	Non	Soi	Autrui
Menace de mort ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blessure grave ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menace pour l'intégrité physique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2	Oui	Non	Durant	Après
Peur intense, impuissance ou horreur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le sujet satisfait-il au critère A ?

Le critère A est rempli si la réponse est « oui » à au moins une question de A1 et « oui » pour A2.

Oui Non

Numéro de dossier

Initiales du client

CRITÈRE B : Reviviscence.

1. B1: Souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement suscitant de la détresse.

Fréquence

Dans le dernier mois, vous est-il arrivé que des souvenirs de l'événement (images, pensées, perceptions) resurgissent spontanément, sans le vouloir et sans que rien ne les déclenche ? Avez-vous des exemples ? Ces souvenirs sont-ils revenus quand vous étiez éveillé(e) ou seulement en rêve ? (À exclure lorsque les souvenirs de l'événement ne reviennent qu'en rêve -voir B2- ou lorsque les souvenirs sont déclenchés -voir B4-.)

Combien de fois avez-vous eu de tels souvenirs au cours du dernier mois ?

- 0. Jamais
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque.

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure ces souvenirs vous ont-ils causé de la détresse ? Avez-vous pu les chasser de votre esprit et penser à autre chose ? (Cela a-t-il été difficile ?) Dans quelle mesure ces souvenirs ont-ils perturbés vos activités ?

- 0. Nullement : Arrive à chasser les souvenirs; pas de détresse; aucune perturbation dans ses activités.
- 1. Légèrement : peu de détresse psychologique ou de perturbation dans ses activités.
- 2. Modérément : détresse nettement présente mais supportable ; quelques perturbations dans ses activités.
- 3. Sévèrement : détresse considérable, difficulté à chasser les souvenirs ; perturbation marquée dans ses activités.
- 4. Extrêmement : détresse incapacitante, impossibilité de chasser les souvenirs ; incapacité à poursuivre ses activités.

Numéro de dossier

Initiales du client

2. B2: Rêves répétitifs à propos de l'événement, suscitant de la détresse.

Fréquence

Au cours du dernier mois, avez-vous déjà fait des rêves pénibles à propos de l'événement ? Pouvez-vous me décrire un rêve typique. (Qu'arrive-t-il dans ces rêves ?) Combien de fois avez-vous fait de tels rêves au cours du dernier mois ?

- 0. Jamais
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure ces rêves vous ont-ils bouleversé(e) ou dérangé(e) ?

Est-il arrivé qu'ils vous réveillent ? Si oui, dans quel état vous êtes vous réveillé(e) ? Qu'avez-vous fait ? Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous rendormir ?

(Être à l'écoute de toute indication d'éveil anxieux, de cris, de mise en acte du cauchemar.)

Vos rêves ont-ils déjà affecté une autre personne ? De quelle façon ?

- 0. Pas du tout dérangé(e) ou bouleversé(e).
- 1. Légèrement : peu de détresse psychologique, peut ne pas s'être réveillé(e).
- 2. Modérément : s'est réveillé(e) en détresse, mais s'est rendormi(e) facilement.
- 3. Sévèrement : détresse considérable, difficulté à se rendormir.
- 4. Extrêmement : détresse incapacitante, ne s'est pas rendormi(e).

Numéro de dossier

Initiales du client

3. B3: Agir ou se sentir comme si l'événement se reproduisait (impression de revivre l'événement, illusions, hallucinations et épisodes dissociatifs avec flash-back [rappel d'images], incluant ceux qui surviennent au réveil ou en état d'intoxication).

Fréquence

Dans le dernier mois, vous est-il déjà arrivé d'agir ou de vous sentir comme si soudainement l'événement survenait à nouveau ? Des images ou des rappels d'images (flash-backs) de l'événement vous sont-ils soudainement revenus ? Quand vous étiez éveillé(e) ou seulement en rêve ? (À exclure si elles ne sont revenues qu'en rêve.)
Combien de fois est-ce arrivé au cours du mois dernier ?

- 0. Jamais
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque

Description, exemples

Intensité

Jusqu'à quel point cela semblait-il comme si l'événement survenait à nouveau ? Dans quelle mesure cela vous semblait-il réel ? (Par exemple, peut-être que vous ne saviez plus très bien où vous étiez, ni ce que vous faisiez ?) Combien de temps cette impression a-t-elle duré ? Qu'avez-vous fait pendant ce temps ? (D'autres personnes ont-elles remarqué votre comportement ? Qu'ont-elles dit ?)

- 0. Événement non revécu.
- 1. Légèrement : impression un peu plus réaliste que de simplement penser à l'événement.
- 2. Modérément : état dissociatif présent mais passager ; très conscient de l'endroit où il/elle se trouvait ; forme de rêve à l'état éveillé.
- 3. Sévèrement : état fortement dissociatif (dit voir des images, entendre des bruits ou sentir des odeurs), tout en restant un peu conscient de l'endroit où il/elle se trouvait.
- 4. Extrêmement : État complètement dissociatif (flash-back), inconscience de l'endroit où il/elle se trouvait, peut être insensible ; amnésie possible de l'épisode (black-out).

Numéro de dossier

Initiales du client

4. B4: Détresse psychologique intense, lorsque la personne est exposée à des indices qui ressemblent à un aspect de l'événement ou le symbolisent.

Fréquence

Dans le dernier mois, vous est-il déjà arrivé d'être bouleversé(e) lorsque quelque chose vous a rappelé l'événement ? (Est-ce que quelque chose a déjà déclenché en vous des sentiments pénibles liés à l'événement ?) Quels genres de choses vous ont rappelé l'événement et vous ont bouleversé(e) ?

Combien de fois est-ce arrivé au cours du dernier mois ?

- 0. Jamais
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure ces rappels vous ont-ils bouleversé(e) ou dérangé(e) ? Combien de temps ont-ils duré ? À quel point ont-ils affecté votre vie ?

- 0. Nullement.
- 1. Légèrement : peu de souffrance psychologique ou de perturbation dans ses activités.
- 2. Modérément : souffrance nettement présente mais supportable ; quelques perturbations dans ses activités.
- 3. Sévère : souffrance considérable ; perturbation marquée dans ses activités.
- 4. Extrêmement : souffrance incapacitante ; incapable de poursuivre ses activités.

Numéro de dossier

Initiales du client

5.B5 : Réactivité physiologique lorsque la personne est exposée à des éléments déclencheurs, internes ou externes, qui ressemblent à un aspect de l'événement ou le symbolisent.

Fréquence

Dans le dernier mois, vous est-il arrivé d'avoir des réactions physiques lorsque quelque chose vous a rappelé l'événement ? (Votre corps a-t-il réagi d'une certaine façon lorsque quelque chose vous a rappelé l'événement ?) Pouvez-vous m'en donner des exemples ? Votre cœur s'est-il mis à battre plus fort ou plus vite ? Votre respiration a-t-elle changée ? Avez-vous transpiré, êtes-vous devenu(e) très tendu(e) ou vous êtes-vous mis(e) à trembler ? Quels types d'indices déclenchent de telles réactions ?

Combien de fois est-ce arrivé au cours du dernier mois ?

- 0. Jamais.
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque.

Description, exemples

Intensité

Quelle était la force de ces réactions physiques ? Combien de temps ont-elles duré ? (Ont-elles persisté même hors de cette situation ?)

- 0. Aucune réactivité physique.
- 1. Légèrement : peu de réactivité.
- 2. Modérément : réactivité physique nettement présente mais supportable, même si l'exposition aux éléments déclencheurs continue.
- 3. Sévèrement : réactivité physique considérable, qui persiste pendant toute l'exposition aux déclencheurs.
- 4. Extrêmement : réactivité physique prononcée dont l'activation persiste même après la fin de l'exposition aux déclencheurs.

Numéro de dossier

Initiales du client

CRITÈRE C Évitement persistant des stimuli associés à l'événement traumatique et émoi psychique (absent avant le événement).

6. C1: Efforts délibérés pour éviter les pensées, les sensations ou les conversations liées à l'événement traumatique.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous déjà essayé d'éviter les pensées, les conversations ou les sensations liées à l'événement ? (Quelles sortes de pensées ou de sensations avez-vous essayé d'éviter ?) Faites-vous des efforts pour éviter d'en parler à d'autres personnes ? (Pourquoi ?) Combien de fois cela vous est-il arrivé au cours du dernier mois ?

- 0. Jamais.
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque.

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure vous êtes-vous efforcé(e) d'éviter les pensées, les sensations ou les conversations liées à l'événement ? (Qu'avez-vous fait pour les éviter ? Avez-vous consommé de l'alcool ? Des médicaments ? Des drogues ?) (Considérer de toutes les tentatives d'évitement, y compris les distractions, la suppression et la consommation d'alcool ou de drogues.)

Dans quelle mesure cela a-t-il affecté votre vie ?

- 0. Nullement.
- 1. Légèrement : peu d'effort ; peu ou pas de perturbation dans ses activités.
- 2. Modérément : certains efforts ; évitement nettement présent ; quelques perturbations dans ses activités.
- 3. Sévèrement : efforts considérables ; évitement marqué ; perturbation marquée dans ses activités ou participation à certaines activités comme stratégie d'évitement.
- 4. Extrêmement : immenses efforts d'évitement ; incapacité de poursuivre ses activités ou participation excessive à certaines activités comme stratégie d'évitement.

Numéro de dossier

Initiales du client

7. C2 : Efforts délibérés pour éviter les activités, les situations ou les gens qui entraînent une réactualisation des souvenirs du traumatisme.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous déjà essayé d'éviter certaines activités, certaines situations ou certaines personnes qui vous rappellent l'événement ? (Quelle sortes d'activités, de situations ou de gens avez-vous essayé d'éviter ? Pourquoi ?)

Combien de fois au cours du dernier mois ?

- 0. Jamais.
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque.

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure avez-vous fait des efforts pour éviter les activités, les situations ou les gens qui vous rappellent l'événement ? (Qu'avez-vous fait à la place ?) Dans quelle mesure cela vous a-t-il gêné dans votre vie ?

- 0. Nullement.
- 1. Légèrement : peu d'effort ; peu ou pas de perturbation dans ses activités.
- 2. Modérément : certains efforts, évitement nettement présent ; quelques perturbations dans ses activités.
- 3. Sévèrement : efforts considérables, évitement marqué ; perturbation marquée dans ses activités ou participation à certaines activités comme stratégie d'évitement.
- 4. Extrêmement : immenses efforts d'évitement ; incapacité de poursuivre ses activités ou participation excessive à certaines activités comme stratégie d'évitement.

Numéro de dossier

Initiales du client

8. C3 : Incapacité à se souvenir d'un aspect important de l'événement traumatique.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous déjà éprouvé de la difficulté à vous souvenir de certains aspects importants de l'événement ? Dites-moi ce qui se passe. (Croyez-vous que vous devriez être capable de vous souvenir de ces choses ? Pourquoi pensez-vous ne pas à y arriver ?)

Au cours du mois dernier, de combien d'aspects importants de l'événement ont échappé à votre mémoire ? (Quels sont les aspects dont vous vous souvenez ?)

- 0. Aucun, se souvient clairement.
- 1. A oublié peu d'aspects (moins de 10 %).
- 2. A oublié certains aspects (environ 20 à 30 %).
- 3. A oublié de nombreux aspects (environ 50 à 60 %).
- 4. A oublié la plupart des aspects ou tous (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté à vous souvenir d'aspects importants de l'événement ? (Auriez-vous pu vous souvenir d'un plus grand nombre d'aspects si vous aviez fait des efforts ?)

- 0. Aucune difficulté.
- 1. Légèrement : peu de difficulté.
- 2. Modérément : une certaine difficulté, pourrait s'en souvenir avec effort.
- 3. Sévèrement : difficulté considérable, même avec effort.
- 4. Extrêmement : tout à fait incapable de se souvenir d'aspects importants de l'événement.

Numéro du patient

Initiales du patient

9. C4 : Diminution marquée de la participation à des activités importantes ou perte d'intérêt à l'égard de ces activités.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous ressenti une perte d'intérêt pour des activités auxquelles vous vous adonnez avec plaisir ? (Pour quelles activités avez-vous perdu intérêt ? Y en a-t-il que vous ne faites plus du tout ? Pourquoi ?) (À exclure si la personne n'en a plus l'occasion, si elle est incapable de s'y adonner, ou encore si elle préfère maintenant d'autres activités, à cause d'un changement normal dans son développement.)

Au cours du mois dernier, pour combien d'activités avez-vous ressenti moins d'intérêt ? (Quelles sortes d'activités continuez-vous à aimer faire ?) Quand avez-vous commencé à vous sentir ainsi ? (Après l'événement ?)

- 0. N'a pas perdu intérêt pour ses activités.
- 1. Perte d'intérêt pour peu d'activités (moins de 10 %).
- 2. Perte d'intérêt pour certaines activités (environ 20 à 30 %).
- 3. Perte d'intérêt pour de nombreuses activités (environ 50 à 60 %).
- 4. Perte d'intérêt pour toutes ou presque toutes ses activités (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure aviez-vous perdu de l'intérêt ? (Trouvez-vous les activités agréables après les avoir commencées ?)

- 0. Pas de perte d'intérêt.
- 1. Légèrement : légère perte d'intérêt, y trouverait probablement du plaisir une fois commencées.
- 2. Modérément : nette perte d'intérêt, mais éprouve encore un certain plaisir dans ses activités.
- 3. Sévèrement : perte d'intérêt marquée dans ses activités.
- 4. Extrêmement : a complètement perdu intérêt ; ne participe plus à aucune activité.

Numéro de dossier

Initiales du client

10. C5 : Sentiment d'être détaché ou étranger vis-à-vis des autres.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous eu l'impression d'être détaché(e) ou étranger(ère) vis-à-vis des autres ? Que ressentiez-vous alors ? Quelle fut la durée de cette impression, au cours du mois dernier ? Avez-vous commencé à vous sentir suite à l'événement ?

- 0. Jamais.
- 1. Très peu de temps (moins de 10%).
- 2. Une partie du temps (environ 20 à 30%).
- 3. Une bonne partie du temps (environ 50 à 60%).
- 4. La plupart du temps ou tout le temps (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e) détaché(e) ou étranger vis-à-vis des autres ? (De qui vous sentez-vous le plus proche ? Avec combien de personnes êtes-vous à l'aise pour parler de choses personnelles ?)

- 0. Pas d'impression d'être détaché(e) ou étranger(ère) vis à vis des autres.
- 1. Légèrement : il lui arrive de ne pas se « sentir en harmonie » avec les autres.
- 2. Modérément : impression de détachement nettement présente, mais sent encore certains liens interpersonnels.
- 3. Sévèrement : sentiment marqué d'être détaché(e) des autres ou étranger(ère) aux autres ; ne se sent proche que d'une ou deux personnes.
- 4. Extrêmement : se sent complètement détaché(e) des autres ou étranger(ère) aux autres, ne se sent proche de personne.

		Numéro de dossier <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Initiales du client <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
--	--	--	--	--

11.C6 : Capacité nettement diminuée à ressentir des émotions

Fréquence

Dans le dernier mois, vous êtes-vous senti(e) insensible sur le plan émotif ? Par exemple, avez-vous eu de la difficulté à ressentir des sentiments, comme l'amour ou la joie ? Comment vous sentiez-vous ? (Quels sentiments avez-vous eu de la difficulté à ressentir ?)

Combien de temps au cours du mois dernier vous êtes-vous senti(e) ainsi ? À partir de quand avez-vous remarqué avoir de la difficulté à ressentir des émotions ? (Avant ou après l'événement ?)

- 0. Jamais.
- 1. Très peu de temps (moins de 10 %).
- 2. Une partie du temps (environ 20 à 30 %).
- 3. Une bonne partie du temps (environ 50 à 60 %).
- 4. La plupart du temps ou tout le temps (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure avez-vous eu de la difficulté à ressentir des émotions ? (Quelles sortes de sentiments pouviez-vous encore ressentir ?) (Inclure les observations sur la restriction des affects au cours de l'entrevue.)

- 0. Pas de diminution des émotions.
- 1. Légère : légère diminution des émotions.
- 2. Modérée : nette diminution des émotions, mais peut encore en ressentir la plupart.
- 3. Sévère : diminution marquée d'au moins deux émotions fondamentales (par ex., l'amour et la joie).
- 4. Extrême : ne ressent plus aucune émotion.

Numéro de dossier

Initiales du client

12. C7 : Sentiment que l'avenir est bouché.

Fréquence

Dans le dernier mois, y a-t-il eu des fois où vous avez senti qu'il n'était plus nécessaire de faire des plans d'avenir, que votre avenir était d'une certaine façon bouché ? Vous est-il déjà arrivé de penser qu'il ne vous était plus possible d'avoir une carrière, de vous marier, d'avoir des enfants ou d'avoir une durée de vie normale? Pourquoi ? (Éliminer les risques réalistes tels qu'une maladie mettant la vie en danger.) Combien de temps au cours du mois dernier avez-vous pensé ainsi ? Quand avez-vous commencé à avoir de telles idées ? (Avant ou après l'événement ?)

- 0. Jamais.
- 1. Très peu de temps (moins de 10 %).
- 2. Une partie du temps (environ 20 à 30 %).
- 3. Une bonne partie du temps (environ 50 à 60 %).
- 4. La plupart du temps ou tout le temps (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure avez-vous eu l'impression que votre avenir était bouché ? (Combien de temps pensez-vous vivre ? Dans quelle mesure êtes-vous convaincu(e) d'être voué(e) à une mort précoce ?)

- 0. Pas de sentiment que l'avenir est bouché.
- 1. Faible : légère impression que l'avenir est bouché.
- 2. Modérée : net sentiment que l'avenir est bouché, mais ne fait pas de prédiction particulière quant à sa propre longévité.
- 3. Sévère : sentiment marqué que l'avenir est bouché ; peut faire des prédictions particulières quant à sa propre longévité.
- 4. Extrême : sentiment accablant que l'avenir est bouché ; tout à fait convaincu(e) d'une mort précoce.

Numéro de dossier

Initiales du client

CRITÈRE D

Symptômes persistants d'hyperéveil.

13. D1 : Difficulté à s'endormir ou à rester endormi(e).

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous éprouvé de la difficulté à vous endormir ou à rester endormi(e) ? Combien de fois au cours du mois dernier ? Quand avez-vous commencé à avoir de la difficulté à dormir ? (Abant ou après l'événement ?)

0. Jamais.
 1. Une ou deux fois.
 2. Une ou deux fois par semaine.
 3. Plusieurs fois par semaine.
 4. Toutes les nuits ou presque.

Difficulté à s'endormir ?

Oui Non

Réveil au milieu du sommeil ?

Oui Non

Réveil trop matinal ?

Oui Non

Nombre total d'heures de sommeil par nuit:

Nombre d'heures de sommeil souhaité par nuit:

Intensité

Dans quelle mesure avez-vous éprouvé de la difficulté à dormir ? (Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous endormir ? Combien de fois vous êtes-vous réveillé(e) pendant la nuit ?) Vous êtes-vous souvent réveillé(e) plus tôt que vous le vouliez ? En tout, combien d'heures avez-vous dormi chaque nuit ?

0. Pas de trouble du sommeil.
 1. Légère difficulté : délai d'endormissement légèrement prolongé ou un peu de difficulté à rester endormi(e) (perte de sommeil ≤ 30 minutes).
 2. Difficulté modérée, net trouble du sommeil : délai d'endormissement nettement prolongé ou nette difficulté à rester endormi(e) (perte de sommeil = 30 à 90 minutes).
 3. Difficulté sévère : délai d'endormissement très prolongé ou difficulté marquée à rester endormi(e) (perte de sommeil = 90 minutes à 3 heures).
 4. Difficulté extrême : très long délai d'endormissement ou sévère difficulté à rester endormi(e) (perte de sommeil > 3 heures).

Numéro de dossier

Initiales du client

14. D2 : Irritabilité ou accès de colère.

Fréquence

Dans le dernier mois, vous êtes-vous parfois senti(e) particulièrement irritable ou avez-vous manifesté une grande colère ? Pouvez-vous m'en donner un exemple ? Combien de fois est-ce arrivé au cours du mois dernier ? À partir de quand avez-vous commencé à vous sentir ainsi ? (Avant ou après l'événement)

- 0. Jamais.
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque.

Description, exemples

Intensité

Quelle était la force de votre colère ? (Comment l'avez-vous manifestée ? Si la personne affirme l'avoir réprimée: Vous a-t-il été difficile de ne pas montrer votre colère ?) Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous calmer ? Votre colère vous a-t-elle causé des ennuis ?

- 0. Pas d'irritabilité ni de colère.
- 1. Légère : irritabilité ou efforts pour réprimer sa colère, mais peut se dominer rapidement.
- 2. Modérée : nette irritabilité ou efforts pour réprimer sa colère, mais peut se dominer.
- 3. Sévère : irritabilité marquée ou efforts marqués pour réprimer sa colère, peut devenir agressif(ve) verbalement ou physiquement quand il/elle est en colère.
- 4. Extrême : colère profonde ou immenses efforts pour réprimer sa colère, peut avoir des accès de violence physique.

Numéro de dossier

Initiales du client

15. D3 : Difficulté à se concentrer.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous parfois trouvé difficile de vous concentrer sur ce que vous faisiez ou sur ce qui se passait autour de vous ? Pouvez-vous m'en donner un exemple ? À quelle fréquence est-ce arrivé au cours du mois dernier ? Quand avez-vous commencé à avoir des troubles de concentration ? (Avant ou après l'événement ?)

- 0. Jamais.
- 1. Très peu de temps (moins de 10 %).
- 2. Une partie du temps (environ 20 à 30 %).
- 3. Une bonne partie du temps (environ 50 à 60 %).
- 4. La plupart du temps ou tout le temps (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Jusqu'à quel point était-ce difficile de vous concentrer ? (Tenir compte des observations sur la concentration et l'attention au cours de l'entrevue.) Dans quelle mesure ce manque de concentration a-t-il affecté votre vie ?

- 0. Pas de difficulté de concentration.
- 1. Légèrement : il lui suffisait d'un léger effort pour se concentrer ; peu ou pas de perturbation dans ses activités.
- 2. Modérément : nette diminution de la concentration, mais aurait pu se concentrer avec effort, quelques perturbations dans ses activités.
- 3. Sévèrement : perte de concentration marquée, même avec effort ; perturbation marquée dans ses activités.
- 4. Extrêmement : tout à fait incapable de se concentrer, incapable d'entreprendre des activités.

Numéro de dossier

Initiales du client

16. D4 : Hypervigilance.

Fréquence

Dans le dernier mois, avez-vous parfois senti que vous étiez particulièrement en éveil ou vigilant(e), même lorsque ce n'était pas nécessaire ? (Vous sentiez-vous comme si vous étiez toujours sur vos gardes ?) Pouvez-vous m'en donner un exemple? Pourquoi ?

À quelle fréquence est-ce arrivé au cours du mois dernier ? À partir de quand avez-vous commencé à vous sentir ainsi ? (Avant ou après l'événement ?)

- 0. Jamais.
- 1. Très peu de temps (moins de 10 %).
- 2. Une partie du temps (environ 20 à 30 %).
- 3. Une bonne partie du temps (environ 50 à 60 %).
- 4. La plupart du temps ou tout le temps (> 80 %).

Description, exemples

Intensité

Dans quelle mesure faites-vous des efforts pour être attentif(ve) à ce qui se passe autour de vous ? (Tenir compte des observations d'hypervigilance en cours d'entrevue.) Votre hypervigilance vous a-t-elle causé des ennuis ?

- 0. Pas d'hypervigilance.
- 1. Légèrement : hypervigilance minimale ; légère hausse de conscience.
- 2. Modérément : hypervigilance nettement présente ; reste sur ses gardes en public (par ex., choisit une place sûre pour s'asseoir dans un restaurant ou au cinéma).
- 3. Sévèrement : hypervigilance marquée, très vigilant(e), guette le danger autour de lui/d'elle, exagérément soucieux(ieuse) de sa propre sécurité, de celle de sa famille ou de celle de son foyer.
- 4. Extrêmement : hypervigilance extrême, fait des efforts pour assurer sa sécurité et y consacre beaucoup de temps et d'énergie, ce qui peut comprendre des comportements exagérés de surveillance et de contrôle ; est particulièrement vigilant(e) durant l'entrevue.

Numéro de dossier

Initiales du client

17. D5 : Réactions exagérées de sursaut.

Fréquence

Dans le dernier mois, vous est-il arrivé de sursauter fortement ? Quand est-ce arrivé ? (Qu'est-ce qui vous a fait sursauter ?) Combien de fois au cours du mois dernier ? Depuis, quand avez-vous commencé à avoir de telles réactions ? (Avant ou après l'événement ?)

- 0. Jamais.
- 1. Une ou deux fois.
- 2. Une ou deux fois par semaine.
- 3. Plusieurs fois par semaine.
- 4. Tous les jours ou presque.

Description, exemples

Intensité

Quelle était la force de ces réactions de sursaut ? (Comment étaient-elles par rapport à celles que l'on éprouve normalement ?) Combien de temps ont-elles duré ?

- 0. Pas de réaction de sursaut.
- 1. Légères : réactions minimales.
- 2. Modérées : nettes réactions de sursaut ; se sent nerveux(euse).
- 3. Sévères : réactions de sursaut marquées, reste en état d'alerte après la première réaction.
- 4. Extrêmes : réactions de sursaut excessives, comportement de défense manifeste (par ex., un ancien combattant qui se couche par terre).

Numéro de dossier

Initiales du client

CRITÈRE E

Chronicité de la perturbation (symptômes des critères B, C et D).

18. Début des symptômes

Combien de mois ou d'années se sont écoulés après l'événement avant que les symptômes d'ESPT n'apparaissent?

Mois : Années :

Le délai d'apparition a-t-il été ≥ 6 mois ?

Oui Non

19. Durée des symptômes

En tout, combien de mois ou d'années durent (ou ont duré) les symptômes d'ESPT ?

Mois : Années :

La durée des symptômes est-elle ≥ 3 mois ?

Oui Non

Numéro de dossier

Initiales du client

CRITÈRE F

La perturbation cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

20. F1 : Souffrance subjective

Dans quelle mesure l'ensemble des symptômes dont nous avons discuté vous ont-ils dérangé(e) ? (Tenir compte de la souffrance signalée aux critères précédents.)

- 0. Nullement.
- 1. Légèrement : peu de détresse psychologique.
- 2. Modérément : détresse psychologique nettement présente mais supportable.
- 3. Sévèrement : détresse psychologique considérable.
- 4. Extrêmement : détresse psychologique incapacitante.

21. F2 : Altération du fonctionnement social

Ces symptômes ont-ils affecté vos relations avec les autres ? Dans quelle mesure ? (Tenir compte de l'altération sociale signalée aux critères précédents.)

- 0. Pas de répercussions défavorables.
- 1. Légères répercussions : peu d'altération du fonctionnement social.
- 2. Répercussions modérées : nette altération du fonctionnement social, dont de nombreux aspects restent toutefois intacts.
- 3. Répercussions sévères : altération marquée du fonctionnement social, dont peu d'aspects restent intacts.
- 4. Répercussions extrêmes : peu ou pas de fonctionnement social.

Numéro de dossier

Initiales du client

22. F3 : Altération du fonctionnement au travail ou dans d'autres domaines importants

Travaillez-vous actuellement ?

Oui

Si « oui », ces symptômes ont-ils nui à votre travail ou à votre capacité de travail ? Dans quelle mesure ?

Tenir compte des antécédents de travail, notamment du nombre et de la durée des emplois ainsi que de la totalité et de la nature des relations de travail. Si le fonctionnement au travail avant le trouble n'est pas clair, interroger le sujet à propos de ses expériences de travail avant le traumatisme.

- 0. Pas de répercussions défavorables.
- 1. Légères répercussions, peu d'altération du fonctionnement professionnel.
- 2. Répercussions modérées : nette altération du fonctionnement professionnel, dont de nombreux aspects restent toutefois intacts.
- 3. Répercussions sévères : altération marquée du fonctionnement professionnel, dont peu d'aspects restent intacts.
- 4. Répercussions extrêmes : peu ou pas de fonctionnement professionnel.

Non

Si « non », ces symptômes vous ont-ils nui dans d'autres domaines importants de votre vie ? Dans quelle mesure ?

Dans ce cas, suggérer des exemples tels que le rôle de parents, la tenue de la maison, les études scolaires, le travail bénévole, passe-temps, etc.

- 0. Pas de répercussions défavorables.
- 1. Légères répercussions : peu d'altération du fonctionnement dans d'autres domaines importants.
- 2. Répercussions modérées : nette altération du fonctionnement dans d'autres domaines importants, mais dont de nombreux aspects toutefois restent intacts.
- 3. Répercussions sévères : altération marquée du fonctionnement dans d'autres domaines importants, dont peu d'aspects restent intacts.
- 4. Répercussions extrêmes : peu ou pas de fonctionnement dans d'autres domaines importants.

Numéro de dossier

Initiales du client

23. Validité globale

Estimer la validité globale des réponses. Tenir compte de facteurs tels que l'observance de l'entrevue, l'état mental (par exemple : des difficultés de concentration, de compréhension de certains éléments, de dissociation) et des efforts évidents pour exagérer ou minimiser les symptômes.

- 0. Excellente : pas de raison de soupçonner des réponses invalides.
- 1. Bonne : présence de facteurs pouvant entacher la validité.
- 2. Passable : présence de facteurs qui entachent certainement la validité.
- 3. Mauvaise : validité considérablement réduite.
- 4. Réponses invalides : état mental sévèrement altéré ou simulation de bien-être ou de « mal-être ».

24. Sévérité globale

Estimer la Sévérité globale des symptômes d'ESPT. Tenir compte du degré de souffrance subjective, du degré d'altération du fonctionnement, des observations sur le comportement pendant l'entrevue et du jugement ayant trait à la manière de répondre aux questions.

- 0. Pas de symptôme cliniquement significatif, ni de souffrance psychologique, ni d'altération du fonctionnement.
- 1. Légère : peu de souffrance psychologique ou d'altération du fonctionnement.
- 2. Modérée : nette souffrance psychologique ou altération du fonctionnement, mais peut, avec effort, fonctionner de façon satisfaisante.
- 3. Sévère : souffrance psychologique ou altération du fonctionnement considérables ; fonctionnement limité, même avec effort.
- 4. Extrême : souffrance psychologique marquée ou altération marquée du fonctionnement dans au moins deux domaines importants.

	Numéro de dossier <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Initiales du client <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
--	--	--	--

FEUILLE DE COTATION DU CAPS p.1

Transcrire ci-dessous les cotes (notées de 0 à 4) du questionnaire

A. Évènements traumatiques		
Les décrire		
B. Symptômes de reviviscence		
	Fréquence	Intensité
1. Souvenirs répétitifs et envahissants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Rêves pénibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Agir ou se sentir comme si l'événement se reproduisait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Souffrance psychologique lors d'exposition à des déclencheurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Réactivité physiologique lors d'exposition à des déclencheurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
total	<input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/> = _____
Le critère B est rempli si au moins un score est ≥ 1 pour la fréquence et ≥ 2 pour l'intensité		
Critère B satisfait ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
C. Symptômes d'évitement et d'émoussement		
	Fréquence	Intensité
1. Évitement des pensées, des sensations, des conversations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Évitement des activités, des situations ou des gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Incapacité à se souvenir d'un aspect important du traumatisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Diminution de l'intérêt ou de la participation à des activités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sentiment d'être détaché ou étranger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Capacité réduite de ressentir des émotions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sentiment que l'avenir est bouché	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
total	<input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/> = _____
Le critère C est rempli si trois (3) F ≥ 1 et trois (3) I ≥ 2		
Critère C satisfait ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
D. Symptômes d'hyperveil		
	Fréquence	Intensité
1. Difficulté à s'endormir ou à rester endormi(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Irritabilité ou excès de colère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Difficulté à se concentrer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hypervigilance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Réactions exagérées de sursaut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
total	<input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/> = _____
Le critère D est rempli si deux (2) F ≥ 1 et deux (2) I ≥ 1		
Critère D satisfait ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
E. Durée de la perturbation		
Le critère E est rempli si la durée est ≥ 3 mois		
Critère E satisfait ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
TOTAL (B+C+D) = _____		

Numéro de dossier

Initiales du client

FEUILLE DE COTATION DU CAPS p.2

Transcrire ci-dessous les cotes (notées de 0 à 4) du questionnaire

F. Souffrance subjective

1. Souffrance subjective
2. Altération du fonctionnement social
3. Altération du fonctionnement professionnel

L'état satisfait au critère F si un score ou plus est ≥ 2

Critère F satisfait? **Oui** **Non**

L'état du patient satisfait-il à tous les critères?

- Non** Le sujet n'est pas admissible pour l'essai
- Oui** Répondre aux questions de l'évaluation globale

Signature de l'investigateur

Jour / Mois / Année

PCL-S

Veillez trouver ci-dessous une liste de problèmes et de symptômes fréquents qui peuvent s'être produits **depuis votre événement critique**. Veuillez lire chaque problème avec soin puis veuillez entourer un chiffre à droite pour indiquer à quel point vous avez été perturbé par ce problème dans le **mois précédent**.

	Pas du tout	Un peu	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Être perturbé(e) par des souvenirs, des pensées ou des images en relation avec cet épisode stressant.	1	2	3	4	5
2. Être perturbé(e) par des rêves répétés en relation avec cet événement.	1	2	3	4	5
3. Brusquement agir ou sentir comme si l'épisode stressant se reproduisait (comme si vous étiez en train de le revivre).	1	2	3	4	5
4. Se sentir très bouleversé(e) lorsque quelque chose vous rappelle l'épisode stressant.	1	2	3	4	5
5. Avoir des réactions physiques, par exemple, battements de cœur, difficultés à respirer, sueurs lorsque quelque chose vous a rappelé l'épisode stressant.	1	2	3	4	5
6. Éviter de penser ou de parler de votre épisode stressant ou éviter des sentiments qui sont en relation avec lui.	1	2	3	4	5
7. Éviter des activités ou des situations parce qu'elles vous rappellent votre épisode stressant.	1	2	3	4	5
8. Avoir des difficultés à se souvenir de parties importantes de l'expérience stressante.	1	2	3	4	5
9. Perte d'intérêt dans des activités qui habituellement vous faisaient plaisir.	1	2	3	4	5

10. Se sentir distant ou coupé(e) des autres personnes.	1	2	3	4	5
11. Se sentir émotionnellement anesthésié(e) ou être incapable d'avoir des sentiments d'amour pour ceux qui sont proches de vous.	1	2	3	4	5
12. Se sentir comme si votre avenir était en quelque sorte raccourci.	1	2	3	4	5
13. Avoir des difficultés pour vous endormir ou rester endormi(e).	1	2	3	4	5
14. Se sentir irritable ou avoir des bouffées de colère.	1	2	3	4	5
15. Avoir des difficultés à vous concentrer.	1	2	3	4	5
16. Être en état de super-alarmer, sur la défensive ou sur vos gardes.	1	2	3	4	5
17. Se sentir énervé(e) ou sursauter facilement.	1	2	3	4	5

DES-II Version Abrégée (8 items)

Ce questionnaire se réfère à 8 situations que certaines personnes rencontrent dans la vie de tous les jours. Nous aimerions savoir dans quelle mesure ces expériences vous arrivent, en ne tenant compte seulement que des situations dans lesquelles vous n'êtes pas sous l'effet de la drogue ou de l'alcool.

1. Certaines personnes se retrouvent dans un endroit sans avoir aucune idée de la façon dont elles s'y sont rendues.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

2. Certaines personnes trouvent de nouvelles choses dans leurs affaires sans se souvenir de les avoir achetées.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

3. Certaines personnes ont parfois l'impression d'être à côté d'elle-même ou bien de se regarder faire quelque chose, et elles se voient vraiment comme si elles regardaient une autre personne.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

4. Il y a certaines personnes à qui on a dit que parfois elles ne reconnaissent pas leurs amis ou les membres de leur famille.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

5. Certaines personnes ont l'impression que les gens, les objets et le monde qui les entourent ne sont pas réels.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

6. Certaines personnes ont l'impression que leur corps ne semble pas leur appartenir.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

7. Certaines personnes trouvent qu'elles peuvent se comporter si différemment dans deux situations, qu'elles ont comme l'impression d'être deux personnes différentes.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

8. Certaines personnes trouvent parfois qu'elles entendent des voix dans leur tête qui leur disent de faire des choses ou bien qui font des remarques sur leurs actes.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

(Jamais)

(Toujours)

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

French Version 5.0.0

DSM-IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière - Paris - FRANCE.

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - Tampa - USA.

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Tous droits réservés. Ce document ne doit être reproduit, tout ou partie, ou transmis, quelque soit la forme, y compris les photocopies, ni stocké sur système informatique sans une autorisation écrite préalable des auteurs. Les chercheurs et les cliniciens travaillant dans des institutions publiques (comme les universités, les hôpitaux, les organismes gouvernementaux) peuvent faire de simples copies du M.I.N.I. afin de l'utiliser dans le cadre strict de leurs activités cliniques et de recherches

MINI 5.00 / French version / DSM-IV / lifetime (29 October 1999) / © Lecrubier Y., Weiller E., Hergueta T., Sheehan D. *et al.*

INSTRUCTIONS GENERALES

Le MINI (DSM-IV) est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne 18,7 min. \pm 11,6 min.; médiane 15 minutes), explorant de façon standardisée, les principaux Troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le MINI peut être utilisé par des cliniciens, après une courte formation. Les enquêteurs non-cliniciens, doivent recevoir une formation plus intensive.

- **Entretien :**

Afin de réduire le plus possible la durée de l'entretien, préparez le patient à ce cadre clinique inhabituel en lui indiquant que vous allez lui poser des questions précises sur ses problèmes psychologiques et que vous attendez de lui / d'elle des réponses en oui ou non.

- **Présentation :**

Le MINI est divisé en **modules** identifiées par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

- Au début de chacun des modules (à l'exception du module « Syndromes psychotiques »), une ou plusieurs **question(s) / filtre(s)** correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées dans un cadre grisé.
- A la fin de chaque module, une ou plusieurs **boîtes diagnostiques** permet(tent) au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

- **Conventions :**

Les phrases écrites en « lettres minuscules » doivent être lues "mot à mot" au patient de façon à standardiser l'exploration de chacun des critères diagnostiques.

Les phrases écrites en « MAJUSCULES » ne doivent pas être lues au patient. Ce sont des instructions auxquelles le clinicien doit se référer de façon à intégrer tout au long de l'entretien les algorithmes diagnostiques.

Les phrases écrites en « gras » indiquent la période de temps à explorer. Le clinicien est invité à les lire autant de fois que nécessaire au cours de l'exploration symptomatique et à ne prendre en compte que les symptômes ayant été présentés au cours de cette période.

Les phrases entre (parenthèses) sont des exemples cliniques décrivant le symptôme évalué. Elles peuvent être lues de manière à clarifier la question.

Lorsque des termes sont séparés par un *slash (/)*, le clinicien est invité à ne reprendre que celui correspondant au symptôme présenté par le patient et qui a été exploré précédemment (par ex. question A3).

Les réponses surmontées d'une flèche (→) indiquent que l'un des critères nécessaires à l'établissement du diagnostic exploré n'est pas atteint. Dans ce cas, le clinicien doit aller directement à la fin du module, entourer « NON » dans la ou les boîtes diagnostiques correspondantes et passer au module suivant.

- **Instructions de cotation :**

Toutes les questions posées doivent être cotées. La cotation se fait à droite de chacune des questions en entourant, soit OUI, soit NON en fonction de la réponse du patient.

Le clinicien doit s'être assuré que chacun des termes formulés dans la question ont bien été pris en compte par le sujet dans sa réponse (en particulier, les critères de durée, de fréquence, et les alternatives "et / ou").

Les symptômes imputables à une maladie physique, ou à la prise de médicaments, de drogue ou d'alcool ne doivent pas être cotés OUI. Le MINI Plus qui est une version plus détaillée du MINI explore ces différents aspects.

Si vous avez des questions ou des suggestions, si vous désirez être formé à l'utilisation du MINI ou si vous voulez être informés des mises à jour, vous pouvez contacter :

Yves LECRUBIER / Thierry HERGUETA
Inserm U302
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE

tel : +33 (0) 1 42 16 16 59
fax : +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail : hergueta@ext.jussieu.fr

David SHEEHAN
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4788

ph : +1 813 974 4544
fax : +1 813 974 4575
e-mail : dsheehan@com1.med.usf.edu

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

A1	Au cours de votre vie avez-vous eu une période de deux semaines ou plus, où vous vous sentiez particulièrement triste, cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours ?	NON	OUI	1
A2	Au cours de votre vie, avez-vous eu une période de deux semaines ou plus où vous aviez presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisaient habituellement ?	NON	OUI	2
	A1 OU A2 SONT-ELLES COTEES OUI ?	→ NON	OUI	
A3 a	Actuellement, vous sentez-vous particulièrement triste, déprimé(e) ?	NON	OUI	
b	Actuellement, avez-vous le sentiment de n'avoir plus goût à rien ?	NON	OUI	
	SI A3a ET A3b = NON : PASSER A A5 ET EXPLORER L'EPISODE LE PLUS GRAVE SI A3a OU A3b = OUI : PASSER A A4			
A4 a	Depuis combien de temps dure cette période ? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> jours			
b	L'EPISODE ACTUEL DURE-T-IL DEPUIS AU MOINS 14 JOURS ?	NON	OUI	
	SI A4b = OUI : EXPLORER L'EPISODE ACTUEL SI A4b = NON : EXPLORER L'EPISODE PASSE LE PLUS GRAVE			
A5	Durant cette période d'au moins deux semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) / sans intérêt pour la plupart des choses :			
a	Votre appétit a-t-il notablement changé, <u>ou</u> avez-vous pris ou perdu du poids sans en avoir l'intention ? (variation au cours du mois de $\pm 5\%$, c. à d. $\pm 3,5$ kg / ± 8 lbs., pour une personne de 70 kg / 120 lbs.) COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI	3
b	Aviez-vous des problèmes de sommeil presque toutes les nuits (endormissement, réveils nocturnes ou précoces, dormir trop) ?	NON	OUI	4
c	Parliez-vous ou vous déplaciez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire vous sentiez-vous agité(e), et aviez-vous du mal à rester en place, presque tous les jours ?	NON	OUI	5
d	Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI	6
e	Vous sentiez-vous sans valeur ou coupable, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI	7
f	Aviez-vous du mal à vous concentrer ou à prendre des décisions, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI	8
g	Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ?	NON	OUI	9
	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A5 ? (ou 4 si A1 OU A2 EST COTEE NON)	→ NON	OUI	
A6	Ces problèmes entraînent-ils/entraînaient-ils chez vous une souffrance importante ou bien vous gênent-ils/gênaient-ils vraiment dans votre travail, dans vos relations avec les autres ou dans d'autres domaines importants pour vous ?	→ NON	OUI	10

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

- A7 Est-ce que les symptômes sont dus à la perte d'un proche (deuil) et est-ce que la sévérité et la durée est similaire à ce que la plupart des gens pourraient éprouver dans les mêmes circonstances ?

NON OUI 11

NON	OUI
<i>EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</i>	
<i>ACTUEL</i>	•
<i>PASSE</i>	•

SI LE PATIENT PRESENTE OU A PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR :

- A8 a Au cours de votre vie, combien de périodes de deux semaines ou plus avez-vous eues durant lesquelles vous vous sentiez particulièrement déprimé(e) ou sans intérêt pour la plupart des choses et où vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?

Nombre d'EDM : / / /
EPISODE ACTUEL COMPRIS

- b Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période ?

/ / /ans (Première fois)

- c Quand pour la dernière fois avez-vous eu une telle période ?

/ / /ans (Dernière fois)

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

D. EPISODE (HYPO-)MANIAQUE

D1 a	Avez-vous déjà eu une période où vous vous sentiez tellement exalté(e) ou plein(e) d'énergie que cela vous a posé des problèmes, ou que des personnes de votre entourage ont pensé que vous n'étiez pas dans votre état habituel ? NE PAS PRENDRE EN COMPTE LES PERIODES SURVENANT UNIQUEMENT SOUS L'EFFET DE DROGUES OU D'ALCOOL. SI LE PATIENT NE COMPREND PAS LE SENS D'EXALTE OU PLEIN D'ENERGIE, EXPLIQUER COMME SUIV : Par exalté ou plein d'énergie, je veux dire être excessivement actif, excité, extrêmement motivé ou créatif ou extrêmement impulsif.	NON	OUI	1
	Si OUI			
b	Vous sentez-vous, en ce moment, exalté(e) ou plein(e) d'énergie ?	NON	OUI	2
D2 a	Avez-vous déjà eu une période où vous étiez tellement irritable que vous en arriviez à insulter les gens, à hurler, voire même à vous battre avec des personnes extérieures à votre famille ? NE PAS PRENDRE EN COMPTE LES PERIODES SURVENANT UNIQUEMENT SOUS L'EFFET DE DROGUES OU D'ALCOOL.	NON	OUI	3
	Si OUI			
b	Vous sentez-vous excessivement irritable, en ce moment ?	NON	OUI	4
	D1a <u>OU</u> D2a SONT-ELLES COTEES OUI ?	→ NON	OUI	

Si D1b ou D2b = OUI : EXPLORER L'EPISODE ACTUEL

Si D1b et D2b = NON : EXPLORER L'EPISODE LE PLUS GRAVE

D3 Lorsque vous vous sentiez exalté(e), plein d'énergie / irritable :

a	Aviez-vous le sentiment que vous auriez pu faire des choses dont les autres seraient incapables, ou que vous étiez quelqu'un de particulièrement important ?	NON	OUI	5
b	Aviez-vous moins besoin de sommeil que d'habitude (vous sentiez-vous reposé(e) après seulement quelques heures de sommeil) ?	NON	OUI	6
c	Parliez-vous sans arrêt ou si vite que les gens avaient du mal à vous comprendre ?	NON	OUI	7
d	Vos pensées défilaient-elles si vite dans votre tête que vous ne pouviez pas bien les suivre ?	NON	OUI	8
e	Etiez-vous si facilement distrait(e) que la moindre interruption vous faisait perdre le fil de ce que vous faisiez ou pensiez ?	NON	OUI	9
f	Etiez-vous tellement actif(ve), ou aviez-vous une telle activité physique, que les autres s'inquiétaient pour vous ?	NON	OUI	10

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

- g Aviez-vous tellement envie de faire des choses qui vous paraissaient agréables ou tentantes que vous aviez tendance à en oublier les risques ou les difficultés qu'elles auraient pu entraîner (faire des achats inconsidérés, conduire imprudemment, avoir une activité sexuelle inhabituelle) ?
- NON OUI 11

Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN D3

OU 4 SI D1a = NON (EPISODE PASSE) OU D1b = NON (EPISODE ACTUEL) ?

→
NON OUI

- D4 Les problèmes dont nous venons de parler ont-ils déjà persisté pendant au moins une semaine et ont-ils entraîné des difficultés à la maison, au travail/à l'école ou dans vos relations avec les autres ou avez-vous été hospitalisé(e) à cause de ces problèmes ?
- COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE
- NON OUI 12

D4 EST-ELLE COTEE NON ?

SI OUI, SPECIFIER SI L'EPISODE EXPLORE EST ACTUEL OU PASSE

NON OUI
*EPISODE
HYPOMANIAQUE*

ACTUEL •
PASSE •

D4 EST-ELLE COTEE OUI ?

SI OUI, SPECIFIER SI L'EPISODE EXPLORE EST ACTUEL OU PASSE

NON OUI
EPISODE MANIAQUE

ACTUEL •
PASSE •

SI LE PATIENT PRESENTE OU A PRESENTE UN EPISODE HYPOMANIAQUE OU MANIAQUE :

- D5 a Au cours de votre vie, combien de périodes avez-vous eues durant lesquelles vous vous sentiez particulièrement plein(e) d'énergie ou exalté(e) et/ou particulièrement irritable et où vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?
- Nombre : /_/_/
EPISODE ACTUEL COMPRIS
- b Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période ? /_/_/ans (Première fois)
- c Quand pour la dernière fois avez-vous eu une telle période ? /_/_/ans (Dernière fois)

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

E. TROUBLE PANIQUE

E1	Avez-vous déjà eu à plusieurs reprises des crises ou des attaques durant lesquelles vous vous êtes senti(e) subitement très anxieux(se), très mal à l'aise ou effrayé(e) même dans des situations où la plupart des gens ne le seraient pas ? Ces crises atteignaient-elles leur paroxysme en moins de 10 minutes ? NE COTER OUI QUE SI LES ATTAQUES ATTEIGNENT LEUR PAROXYSMES EN MOINS DE 10 MINUTES	NON	OUI	1
Si E1 = NON, ENTOURER NON EN E5, ET PASSER DIRECTEMENT A F1				
E2	Certaines de ces crises, même il y a longtemps, ont-elles été imprévisibles, ou sont-elles survenues sans que rien ne les provoque ?	NON	OUI	2
Si E2 = NON, ENTOURER NON EN E5, ET PASSER DIRECTEMENT A F1				
E3	A la suite de l'une ou plusieurs de ces crises, avez-vous déjà eu une période d'au moins un mois durant laquelle vous redoutiez d'avoir d'autres crises ou étiez préoccupé(e) par leurs conséquences possibles ?	NON	OUI	3
Si E3 = NON, ENTOURER NON EN E5, ET PASSER DIRECTEMENT A F1				
E4	Au cours de la crise où vous vous êtes senti(e) le plus mal :			
a	Aviez-vous des palpitations ou votre cœur battait-il très fort ?	NON	OUI	4
b	Transpiriez-vous ou aviez-vous les mains moites ?	NON	OUI	5
c	Aviez-vous des tremblements ou des secousses musculaires ?	NON	OUI	6
d	Aviez-vous du mal à respirer ou l'impression d'étouffer ?	NON	OUI	7
e	Aviez-vous l'impression de suffoquer ou d'avoir une boule dans la gorge ?	NON	OUI	8
f	Ressentiez-vous une douleur ou une gêne au niveau du thorax ?	NON	OUI	9
g	Aviez-vous la nausée, une gêne au niveau de l'estomac ou une diarrhée soudaine ?	NON	OUI	10
h	Vous sentiez-vous étourdi(e), pris(e) de vertiges, ou sur le point de vous évanouir ?	NON	OUI	11
i	Aviez-vous l'impression que les choses qui vous entouraient étaient étranges ou irréelles ou vous sentiez-vous comme détaché(e) de tout ou d'une partie de votre corps ?	NON	OUI	12
j	Aviez-vous peur de perdre le contrôle ou de devenir fou (folle) ?	NON	OUI	13
k	Aviez-vous peur de mourir ?	NON	OUI	14
l	Aviez-vous des engourdissements ou des picotements ?	NON	OUI	15
m	Aviez-vous des bouffées de chaleur ou des frissons ?	NON	OUI	16
E5	Y A-T-IL AU MOINS 4 OUI EN E4 ? Si E5 = NON, PASSER A E7	NON	OUI	
<i>Trouble Panique Vie entière</i>				
E6	Au cours du mois écoulé, avez-vous eu de telles crises à plusieurs reprises (au moins 2 fois) en ayant constamment peur d'en avoir une autre ? Si E6 = OUI, PASSER A F1	NON	OUI	17
<i>Trouble Panique Actuel</i>				
E7	Y A-T-IL 1, 2 ou 3 OUI EN E4 ?	NON	OUI	18
<i>Attaques Paucisymptomatiques vie entière</i>				

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

F. AGORAPHOBIE

F1	Avez-vous déjà été anxieux(se) ou particulièrement mal à l'aise dans des endroits ou dans des situations dont il est difficile ou gênant de s'échapper ou bien où il serait difficile d'avoir une aide si vous paniquiez, comme être dans une foule, dans une file d'attente (une queue), être loin de votre domicile ou seul à la maison, être sur un pont, dans les transports en commun ou en voiture ?	NON	OUI	19
----	--	-----	-----	----

Si F1 = NON, ENTOURER NON EN F2 ET EN F3

F2	Redoutiez-vous tellement ces situations qu'en pratique vous les évitiez ou bien étiez-vous extrêmement mal à l'aise lorsque vous les affrontiez seul(e) ou bien encore essayiez-vous d'être accompagné(e) lorsque vous deviez les affronter ?	NON	OUI	20
		<i>Agoraphobie Passe</i>		
F3	Au cours du mois écoulé, avez-vous redouté ces situations ?	NON	OUI	21
		<i>Agoraphobie Actuel</i>		
F4 a	Quand pour la première fois avez-vous redouté ces endroits/situations ?	/_/_/ ans (Première fois)		
b	Quand pour la dernière fois avez-vous redouté ces endroits/situations ?	/_/_/ ans (Dernière fois)		

F3 (AGORAPHOBIE ACTUEL) EST-ELLE COTEE NON
et
E6 (TROUBLE PANIQUE ACTUEL) EST-ELLE COTEE OUI ?

NON	OUI
<i>TROUBLE PANIQUE sans Agoraphobie ACTUEL</i>	

F3 (AGORAPHOBIE ACTUEL) EST-ELLE COTEE OUI
et
E6 (TROUBLE PANIQUE ACTUEL) EST-ELLE COTEE OUI ?

NON	OUI
<i>TROUBLE PANIQUE avec Agoraphobie ACTUEL</i>	

F3 (AGORAPHOBIE ACTUEL) EST-ELLE COTEE OUI
et
E5 (TROUBLE PANIQUE VIE ENTIERE) EST-ELLE COTEE NON ?

NON	OUI
<i>AGORAPHOBIE sans antécédents de Trouble Panique ACTUEL</i>	

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

G. PHOBIE SOCIALE

G1 a	Avez-vous déjà eu une ou plusieurs périodes où vous redoutiez ou étiez gêné(e) d'être le centre de l'attention ou bien encore où vous aviez peur d'être humilié(e) dans certaines situations sociales comme par exemple lorsque vous deviez prendre la parole devant un groupe de gens, manger avec des gens ou manger en public, ou bien encore écrire lorsque l'on vous regardait ?	→ NON	OUI	1								
b	Au cours du mois écoulé, cela vous est-il arrivé ?	NON	OUI									
<p>Si G1b = NON : EXPLORER LA PERIODE PASSEE LA PLUS SEVERE Si G1b = OUI : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE</p> <p>Durant cette période / Au cours du mois écoulé :</p>												
G2	Pensiez-vous que cette peur était excessive ou déraisonnable ?	→ NON	OUI	2								
G3	Redoutiez-vous tellement ces situations qu'en pratique vous les évitiez ou étiez-vous extrêmement mal à l'aise lorsque vous deviez les affronter ?	→ NON	OUI	3								
G4	Cette peur entraînait-elle chez vous une souffrance importante ou bien vous gênait-elle de manière significative dans votre travail, dans vos relations avec les autres ou dans d'autres domaines importants pour vous ?	→ NON	OUI	4								
G5	Cette peur était-elle toujours déclenchée et maintenue par une maladie physique, ou par la prise de médicaments ou de drogues ?	NON	→ OUI	5								
<p>G5 EST-ELLE COTEE NON ?</p> <p>SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLOREE EST ACTUELLE OU PASSEE</p>												
		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>PHOBIE SOCIALE</i></td> </tr> <tr> <td>ACTUEL</td> <td>•</td> </tr> <tr> <td>PASSEE</td> <td>•</td> </tr> </tbody> </table>			NON	OUI	<i>PHOBIE SOCIALE</i>		ACTUEL	•	PASSEE	•
NON	OUI											
<i>PHOBIE SOCIALE</i>												
ACTUEL	•											
PASSEE	•											
G7 a	Quand pour la première fois avez-vous redouté ces situations ?	/_/_ ans (Première fois)										
b	Quand pour la dernière fois avez-vous redouté ces situations ?	/_/_ ans (Dernière fois)										

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

H. TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

H1	Avez-vous déjà eu une période où vous aviez souvent des pensées ou des pulsions déplaisantes, inappropriées ou angoissantes qui revenaient sans cesse alors que vous ne le souhaitiez pas, comme par exemple penser que vous étiez sale ou que vous aviez des microbes, ou que vous alliez frapper quelqu'un malgré vous, ou agir impulsivement ou bien encore étiez-vous envahi(e) par des obsessions à caractère sexuel, des doutes irrépressibles ou un besoin de mettre les choses dans un certain ordre ?	NON	OUI	1				
NE PAS PRENDRE EN COMPTE DES PREOCCUPATIONS EXCESSIVES CONCERNANT LES PROBLEMES DE LA VIE QUOTIDIENNE NI LES OBSESSIONS LIEES A UN TROUBLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE, A DES DEVIATIONS SEXUELLES, AU JEU PATHOLOGIQUE, OU A UN ABUS DE DROGUE OU D'ALCOOL PARCE QUE LE PATIENT PEUT EN TIRER UN CERTAIN PLAISIR ET VOULOIR Y RESISTER SEULEMENT A CAUSE DE LEURS CONSEQUENCES NEGATIVES								
Si H1 = NON, PASSER A H4								
H2	Aviez-vous essayé, mais sans succès, de résister à certaines de ces idées, de les ignorer ou de vous en débarrasser ?	NON	OUI	2				
Si H2 = NON, PASSER A H4								
H3	Pensiez-vous que ces idées qui revenaient sans cesse étaient le produit de vos propres pensées et qu'elles ne vous étaient pas imposées de l'extérieur ?	NON	OUI	3				
H4	Avez-vous déjà eu une période où vous éprouviez, souvent, le besoin de faire certaines choses sans cesse, sans pouvoir vous en empêcher, comme vous laver les mains, compter, vérifier des choses, ranger, collectionner, ou accomplir des rituels religieux ?	NON	OUI	4				
H3 OU H4 SONT-ELLES COTEES OUI ?		→ NON	OUI					
H5	Pensiez-vous que ces idées envahissantes et/ou ces comportements répétitifs étaient déraisonnables, absurdes, ou hors de proportion ?	→ NON	OUI	5				
H6	Ces pensées ou ces pulsions envahissantes et/ou ces comportements répétitifs vous gênaient-ils(elles) vraiment dans vos activités quotidiennes, votre travail, ou dans vos relations avec les autres, ou vous prenaient-ils(elles) plus d'une heure par jour ?	→ NON	OUI	6				
H7	Au cours du mois écoulé, avez-vous eu ce type de pensées/pulsions envahissantes et/ou ces comportements répétitifs ?	NON	OUI	7				
H7 EST-ELLE COTEE OUI ?		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">TROUBLE OBSESSIONNEL- COMPULSIF ACTUEL</td> </tr> </tbody> </table>			NON	OUI	TROUBLE OBSESSIONNEL- COMPULSIF ACTUEL	
NON	OUI							
TROUBLE OBSESSIONNEL- COMPULSIF ACTUEL								

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

H7 EST-ELLE COTEE NON ?

NON	OUI
<i>TROUBLE OBSESSIONNEL- COMPULSIF PASSE</i>	

H8 a Quand pour la première fois avez-vous eu ce type de pensées/comportements ?

/_/_/ ans (Première fois)

b Quand pour la dernière fois avez-vous eu ce type de pensées/comportements ?

/_/_/ ans (Dernière fois)

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S). ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

I. ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (Ne pas répondre en fonction du dernier événement) : Évaluer le trouble de stress- post-traumatique au passé seulement).

I1	Avez-vous déjà vécu, ou été le témoin ou eu à faire face à un événement extrêmement traumatique, au cours duquel des personnes sont mortes ou vous-même et/ou d'autres personnes ont été menacées de mort ou ont été grièvement blessées ou ont été atteintes dans leur intégrité physique ? EX DE CONTEXTES TRAUMATIQUES : ACCIDENT GRAVE, AGRESSION, VIOL, ATTENTAT, PRISE D'OTAGES, KIDNAPPING, INCENDIE, DECOUVERTE DE CADAVRE, MORT SUBITE DANS L'ENTOURAGE, GUERRE, CATASTROPHE NATURELLE...	→ NON	OUI	1
I2 a	Depuis, avez-vous eu une période durant laquelle vous avez souvent pensé de façon pénible à cet événement, ou en avez-vous souvent rêvé, ou avez-vous eu fréquemment l'impression de le revivre ?	→ NON	OUI	2
I3	Durant cette période:			
a	Aviez-vous essayé de ne plus penser à cet événement ou aviez-vous évité tout ce qui pouvait vous le rappeler ?	NON	OUI	3
b	Aviez-vous du mal à vous souvenir exactement de ce qu'il s'est passé ?	NON	OUI	4
c	Aviez-vous perdu l'intérêt pour les choses qui vous plaisaient auparavant ?	NON	OUI	5
d	Vous sentiez-vous détaché(e) de tout ou aviez-vous l'impression d'être devenu(e) un (une) étranger(ère) vis à vis des autres ?	NON	OUI	6
e	Aviez-vous des difficultés à ressentir les choses, comme si vous n'étiez plus capable d'aimer ?	NON	OUI	7
f	Aviez-vous l'impression que votre vie ne serait plus jamais la même, que vous n'envisageriez plus l'avenir de la même manière ?	NON	OUI	8
	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN I3 ?	→ NON	OUI	
I4	Durant cette période:			
a	Aviez-vous des difficultés à dormir ?	NON	OUI	9
b	Etiez-vous particulièrement irritable, vous mettiez-vous facilement en colère ?	NON	OUI	10
c	Aviez-vous des difficultés à vous concentrer ?	NON	OUI	11
d	Etiez-vous nerveux(se), constamment sur vos gardes ?	NON	OUI	12
e	Un rien vous faisait-il sursauter ?	NON	OUI	13
	Y A-T-IL AU MOINS 2 OUI EN I4 ?	→ NON	OUI	
I5	Durant cette période, ces problèmes ont-ils entraîné chez vous une souffrance importante ou bien vous ont-ils vraiment gêné dans votre travail, dans vos relations avec les autres ou dans d'autres domaines importants pour vous ?	NON	OUI	14

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

I5 EST-ELLE COTEE OUI ?

NON	OUI
<i>ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE</i>	
PASSE	•

- I6 a Quel âge aviez-vous quand vous avez vécu cet événement traumatique ? /_/_/ ans
- b Quand pour la première fois avez-vous eu ce type de problèmes ? /_/_/ ans (Première fois)
- c Quand pour la dernière fois avez-vous eu ce type de problèmes? /_/_/ ans (Dernière fois)
-

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

J. DEPENDANCE ALCOOLIQUE / ABUS D'ALCOOL

J1 a	Au cours de votre vie avez-vous eu une ou plusieurs périodes d'au moins 12 mois durant laquelle il vous est arrivé à plus de trois reprises de boire, en moins de trois heures, plus que l'équivalent d'une bouteille de vin (ou de 3 verres d'alcool fort) ?	→ NON	OUI	1
b	Cela vous est-il arrivé, au cours des 12 derniers mois ?	NON	OUI	

Si J1b = NON : EXPLORER LA PERIODE PASSEE LA PLUS SEVERE

Si J1b = OUI : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE

J2	Au cours des 12 mois où votre consommation d'alcool a été la plus importante / Au cours des 12 derniers mois :			
a	Aviez-vous besoin de plus grandes quantités d'alcool pour obtenir le même effet qu'auparavant ?	NON	OUI	2
b	Lorsque vous buviez moins, vos mains tremblaient-elles, transpiriez-vous ou vous sentiez-vous agité(e) ? Ou, vous arrivait-il de prendre un verre pour éviter d'avoir ces problèmes ou pour éviter d'avoir la « gueule de bois » ? COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI	3
c	Lorsque vous buviez, vous arrivait-il souvent de boire plus que vous n'en aviez l'intention au départ ?	NON	OUI	4
d	Avez-vous essayé, sans pouvoir y arriver, de réduire votre consommation ou de ne plus boire ?	NON	OUI	5
e	Les jours où vous buviez, passiez-vous beaucoup de temps à vous procurer de l'alcool, à boire ou à vous remettre des effets de l'alcool ?	NON	OUI	6
f	Avez-vous réduit vos activités (loisirs, travail, quotidiennes) ou avez-vous passé moins de temps avec les autres parce que vous buviez ?	NON	OUI	7
g	Avez-vous continué à boire tout en sachant que cela entraînait chez vous des problèmes de santé ou des problèmes psychologiques ?	NON	OUI	8

Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN J2 ?

SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLOREE EST ACTUELLE OU PASSEE

NON	OUI
<i>DEPENDANCE ALCOOLIQUE</i>	
<i>ACTUEL</i>	•
<i>PASSE</i>	•

J2 h	Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 12 mois durant laquelle vous buviez et aviez les problèmes dont nous venons de parler ?	/// ans (Première fois)
i	Quand pour la dernière fois cela vous est-il arrivé ?	/// ans (Dernière fois)

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

LE PATIENT PRESENTE-T-IL OU A-T-IL PRESENTE UNE
DEPENDANCE ALCOOLIQUE ?

NON →
OUI

J3 Au cours des 12 mois où votre consommation d'alcool a été la plus
important e/ Au cours des 12 derniers mois :

a Avez-vous été à plusieurs reprises ivre ou avec la « gueule de bois » alors
que vous aviez des choses à faire au travail/à l'école ou à la maison ? Cela a-
t-il posé des problèmes ?

NON OUI 9

NE COTER OUI QUE SI CELA A CAUSE DES PROBLEMES

b Vous est-il arrivé d'être sous l'effet de l'alcool dans une situation où cela
était physiquement risqué comme conduire, utiliser une machine ou un
instrument dangereux, faire du bateau, etc. ?

NON OUI 10

c Avez-vous eu des problèmes légaux parce que vous aviez bu comme une
interpellation ou une condamnation ?

NON OUI 11

d Avez-vous continué à boire tout en sachant que cela entraînait des problèmes
avec votre famille ou votre entourage ?

NON OUI 12

Y A-T-IL AU MOINS 1 OUI EN J3 ?

NON OUI

SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLORÉE EST ACTUELLE OU PASSEE

ABUS D'ALCOOL
ACTUEL •
PASSE •

J3 e Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 12
mois durant laquelle vous buviez et aviez les problèmes dont nous venons de
parler ?

/ / / ans (Première fois)

f Quand pour la dernière fois cela vous est-il arrivé ?

/ / / ans (Dernière fois)

CARTE DES SUBSTANCES

AMPHETAMINE	ESSENCE	MORPHINE
CANNABIS	ETHER	NEIGE
CAPTAGON	FEUILLE DE COCA	OPIUM
CATOVIT	HASCHICH	PALFIUM
COCAÏNE	HEROÏNE	RITALINE
CODEINE	L.S.D.	SHIT
COLLE	MARIJUANA	TEMGESIC
CRACK	MESCALINE	TOLUENE
ECSTASY	METHADONE	TRICHLORETHYLENE

M.I.N.I

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUES, ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

K. TROUBLES LIES A UNE SUBSTANCE (NON ALCOOLIQUE)

K1 Maintenant je vais vous montrer / vous lire (MONTRER LA CARTE DES SUBSTANCES / LIRE LA LISTE CI-DESSOUS), une liste de drogues et de médicaments et vous allez me dire si vous avez eu, au cours de votre vie, une ou plusieurs périodes d'au moins 12 mois, durant laquelle il vous est arrivé à plusieurs reprises de prendre l'un de ces produits dans le but de planer, de changer votre humeur ou de vous « défoncer » ?

→
NON OUI

ENTOURER CHAQUE PRODUIT CONSOMME :

Stimulants : amphétamines, « speed », Ritaline, pilules coupe-faim.

Cocaïne : cocaïne, « coke », crack, « speedball ».

Opiacés : héroïne, morphine, opium, méthadone, codéine, mépéridine, fentanyl.

Hallucinogènes : L.S.D., « acide », mescaline, PCP, « angel dust », « champignons », ecstasy.

Solvants volatiles : « colle », éther.

Cannabinoides : haschisch, « hasch », THC, cannabis, « herbe », « shit ».

Sédatifs : Valium, Xanax, Téresta, Halcion, Lexomil, secobarbital, « barbis ».

Divers : Anabolisants, Stéroïdes, « poppers ». Prenez-vous d'autres substances ?

SPECIFIER LA (OU LES) SUBSTANCE(S) LES PLUS CONSOMMEE(S) : _____

b Avez-vous pris plusieurs fois l'une de ces substances au cours des 12 derniers mois ?

NON OUI

Si J1b = NON : EXPLORER LA PERIODE PASSEE LA PLUS SEVERE

Si J1b = OUI : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE

SPECIFIER CE QUI SERA EXPLORÉ CI DESSOUS :

- SI CONSOMMATION DE PLUSIEURS SUBSTANCES (EN MEME TEMPS OU SEQUENTIELLEMENT) :
 - CHAQUE SUBSTANCE OU CLASSE DE SUBSTANCES SEPAREMENT •
 - UNIQUEMENT LA SUBSTANCE (OU CLASSE DE SUBSTANCES) LA PLUS CONSOMMEE •
- SI SEULEMENT UNE SUBSTANCE (OU CLASSE DE SUBSTANCES) CONSOMMEE :
 - UNIQUEMENT UNE SUBSTANCE (OU CLASSE DE SUBSTANCES) •

K2 En considérant votre consommation de [NOMMER LA SUBSTANCE OU LA CLASSE DE SUBSTANCES SELECTIONNEE], au cours de cette période d'au moins 12 mois :

a Avez-vous constaté que vous deviez en prendre de plus grandes quantités pour obtenir le même effet qu'auparavant ?

NON OUI

1

b Lorsque vous en preniez moins, ou arrêtiez d'en prendre, aviez-vous des symptômes de sevrage (douleurs, tremblements, fièvre, faiblesse, diarrhée, nausée, transpiration, accélération du cœur, difficultés à dormir, ou se sentir agité(e), anxieux(se), irritable ou déprimé(e)) ?

Ou vous arrivait-il de prendre autre chose pour éviter d'être malade (SYMPTOMES DE SEVRAGE) OU POUR VOUS SENTIR MIEUX ?

NON OUI

2

COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUES, ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

- | | | | | |
|---|---|-----|-----|---|
| c | Vous arrivait-il souvent lorsque vous commenciez à en prendre, d'en prendre plus que vous n'en aviez l'intention ? | NON | OUI | 3 |
| d | Avez-vous essayé, sans y arriver de réduire votre consommation ou d'arrêter d'en prendre ? | NON | OUI | 4 |
| e | Les jours où vous en preniez, passiez-vous beaucoup de temps (> 2 heures) à essayer de vous en procurer, à en consommer, à vous remettre de ses (leurs) effets, ou à y penser ? | NON | OUI | 5 |
| f | Avez-vous réduit vos activités (loisirs, travail, quotidiennes) ou avez-vous passé moins de temps avec les autres parce que vous vous droguiez ? | NON | OUI | 6 |
| g | Avez-vous continué à prendre [NOMMER LA SUBSTANCE OU LA CLASSE DE SUBSTANCES SELECTIONNEE] tout en sachant que cela entraînait chez vous des problèmes de santé ou des problèmes psychologiques ? | NON | OUI | 7 |

Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN K2 ?

SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLOREE EST ACTUELLE OU PASSEE

SPECIFIER LA (LES) SUBSTANCE(S) :

NON	OUI
<i>DEPENDANCE à une (des) SUBSTANCES(S)</i>	
<i>ACTUEL</i>	•
<i>PASSE</i>	•

- K2 h Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 12 mois durant laquelle vous preniez cette/ces substance(s) et aviez les problèmes dont nous venons de parler ?
- ___/___/___ ans (Première fois)
- i Quand pour la dernière fois cela vous est-il arrivé ?
- ___/___/___ ans (Dernière fois)
- LE PATIENT PRESENTE-T-IL OU A-T-IL PRESENTE UNE DEPENDANCE POUR LA(LES) SUBSTANCES(S) CONSOMMEE(S) ?
- NON → OUI
- K3 Au cours de cette période d'au moins 12 mois :
- | | | | | |
|--|--|-----|-----|----|
| a | Avez-vous été à plusieurs reprises intoxiqué(e) par [NOMMER LA SUBSTANCE OU LA CLASSE DE SUBSTANCES SELECTIONNEE] ou « défoncé(e) » alors que vous aviez des choses à faire au travail/à l'école ou à la maison ? Cela a-t-il posé des problèmes ? | NON | OUI | 8 |
| NE COTER OUI QUE SI CELA A CAUSE DES PROBLEMES | | | | |
| b | Vous est-il arrivé d'être sous l'effet [NOMMER LA SUBSTANCE OU LA CLASSE DE SUBSTANCES SELECTIONNEE] dans une situation où cela était physiquement risqué comme conduire, utiliser une machine ou un instrument dangereux, faire du bateau, etc. ? | NON | OUI | 9 |
| c | Avez-vous eu des problèmes légaux parce que vous aviez pris [NOMMER LA SUBSTANCE OU LA CLASSE DE SUBSTANCES SELECTIONNEE] comme une interpellation ou une condamnation ? | NON | OUI | 10 |

→ ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUES, ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

d Avez-vous continué à prendre [NOMMER LA SUBSTANCE OU LA CLASSE DE SUBSTANCES SELECTIONNEE] tout en sachant que cela entraînait des problèmes avec votre famille ou votre entourage ? NON OUI 11

Y A-T-IL AU MOINS 1 OUI EN K3 ?

SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLORÉE EST ACTUELLE OU PASSEE

SPECIFIER LA (LES) SUBSTANCE(S) :

NON	OUI
<i>ABUS DE SUBSTANCE(S)</i>	
<i>ACTUEL</i>	•
<i>PASSE</i>	•

K3 e Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 12 mois durant laquelle vous preniez cette/ces substance(s) et aviez les problèmes dont nous venons de parler ? /_/_/ ans (Première fois)

f Quand pour la dernière fois cela vous est-il arrivé ? /_/_/ ans (Dernière fois)

L. TROUBLES PSYCHOTIQUES

POUR TOUTES LES QUESTIONS DE CE MODULE, EN CAS DE REPONSE POSITIVE DEMANDER UN EXEMPLE.

NE COTER OUI QUE SI LES EXEMPLES MONTRENT CLAIREMENT UNE DISTORSION DE LA PENSEE ET / OU DE LA PERCEPTION OU S'ILS SONT CULTURELLEMENT INAPPROPRIES.

AVANT DE COTER, EVALUER LE CARACTERE « BIZARRE » DES REPONSES.

IDEES DELIRANTES BIZARRES : LE CONTENU EST MANIFESTEMENT ABSURDE, INVRAISEMBLABLE, ET NE PEUT ETRE BASE SUR DES EXPERIENCES HABITUELLES DE LA VIE.

HALLUCINATIONS BIZARRES : VOIX QUI FONT DES COMMENTAIRES SUR LES PENSEES OU LES ACTES DU PATIENT OU PLUSIEURS VOIX QUI PARLENT ENTRE ELLES.

				BIZARRE		
A présent, je vais vous poser des questions sur des expériences un peu inhabituelles ou bizarres qui peuvent survenir chez certaines personnes.						
L1 a	Avez-vous déjà eu l'impression que quelqu'un vous espionnait, ou complotait contre vous, ou bien encore que l'on essayait de vous faire du mal ?	NON	OUI	OUI		1
b	SI OUI : Actuellement, avez-vous cette impression ?	NON	OUI	OUI → L6a		2
L2 a	Avez-vous déjà eu l'impression que l'on pouvait lire ou entendre vos pensées ou que vous pouviez lire ou entendre les pensées des autres ?	NON		OUI		3
b	SI OUI : Actuellement, avez-vous cette impression ?	NON		OUI → L6a		4
L3 a	Avez-vous déjà cru que quelqu'un ou que quelque chose d'extérieur à vous introduisait dans votre tête des pensées étranges qui n'étaient pas les vôtres ou vous faisait agir d'une façon inhabituelle pour vous ? Avez-vous déjà eu l'impression d'être possédé ?	NON		OUI		5
b	SI OUI : Actuellement, croyez-vous cela ?	NON		OUI → L6a		6
L4 a	Avez-vous déjà eu l'impression que l'on s'adressait directement à vous à travers la télévision ou la radio ou que certaines personnes que vous ne connaissiez pas personnellement s'intéressaient particulièrement à vous ?	NON	OUI	OUI		7
b	SI OUI : Actuellement, avez-vous cette impression ?	NON	OUI	OUI → L6a		8
L5 a	Avez-vous déjà eu des idées que vos proches considéraient comme étranges ou hors de la réalité, et qu'ils ne partageaient pas avec vous ? NE COTER OUI QUE SI LE PATIENT PRESENTE CLAIREMENT DES IDEES DELIRANTES HYPOCHONDRIQUES OU DE POSSESSION, DE CULPABILITE, DE RUINE, DE GRANDEUR OU D'AUTRES NON EXPLOREES PAR LES QUESTIONS L1 A L4	NON	OUI	OUI		9
b	SI OUI : Actuellement, considèrent-ils vos idées comme étranges ?	NON	OUI	OUI		10
L6 a	Vous est-il déjà arrivé d'entendre des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas entendre, comme des voix ? COTER OUI « BIZARRE » UNIQUEMENT SI LE PATIENT REpond OUI A LA QUESTION : Ces voix commentaient-elles vos pensées ou vos actes ou entendiez-vous deux ou plusieurs voix parler entre elles ?	NON	OUI	OUI		11
b	SI OUI : Cela vous est-il arrivé au cours du mois écoulé ?	NON	OUI	OUI → L8b		12

L7 a	Vous est-il déjà arrivé alors que vous étiez éveillé(e), d'avoir des visions ou de voir des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas voir ? COTER OUI SI CES VISIONS SONT CULTURELLEMENT INAPPROPRIÉES.	NON OUI	13
b	SI OUI : Cela vous est-il arrivé au cours du mois écoulé ?	NON OUI	14
<u>OBSERVATION DE L'INTERVIEWER :</u>			
L8 b	ACTUELLEMENT, LE PATIENT PRESENTE-T-IL UN DISCOURS CLAIREMENT INCOHERENT OU DESORGANISE, OU UNE PERTE NETTE DES ASSOCIATIONS ?	NON OUI	15
L9 b	ACTUELLEMENT, LE PATIENT PRESENTE-T-IL UN COMPORTEMENT NETTEMENT DESORGANISE OU CATATONIQUE ?	NON OUI	16
L10b	DES SYMPTOMES NEGATIFS TYPIQUEMENT SCHIZOPHRENIQUES (AFFECT ABRASE, PAUVRETE DU DISCOURS / ALOGIE, MANQUE D'ENERGIE OU D'INTERET POUR DEBUTER OU MENER A BIEN DES ACTIVITES / AVOLITION) SONT-ILS AU PREMIER PLAN AU COURS DE L'ENTRETIEN ?	NON OUI	17
L11	DE L1 A L10, Y A-T-IL AU MOINS UNE QUESTION « b » COTEE OUI BIZARRE OU DEUX QUESTIONS « b » COTEES OUI (NON BIZARRE) ?	NON OUI <i>SYNDROME PSYCHOTIQUE ACTUEL</i>	
L12	DE L1 A L7, Y A-T-IL AU MOINS UNE QUESTION « a » COTEE OUI BIZARRE OU DEUX QUESTIONS « a » COTEES OUI (NON BIZARRE) ? (VERIFIER QUE LES 2 SYMPTOMES SONT SURVENUS EN MEME TEMPS) OU L11 EST-ELLE COTEE OUI ?	NON OUI <i>SYNDROME PSYCHOTIQUE VIE ENTIERE</i>	
L12a	Quand pour la première fois avez-vous eu ces pensées/impressions ?	/ / / ans (Première fois)	
b	Quand pour la dernière fois, cela vous est-il arrivé ?	/ / / ans (Dernière fois)	
L13a	SI L11 EST COTEE OUI OU S'IL Y A AU MOINS UN OUI DE L1 A L7 : LE PATIENT PRESENTE-T-IL OU A-T-IL PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR (ACTUEL OU PASSE) OU UN EPISODE MANIAQUE (ACTUEL OU PASSE) ?	→ NON OUI	
b	Vous m'avez dit tout à l'heure avoir présenté une (des) période(s) où vous sentiez déprimé(e) / exalté(e) / particulièrement irritable. Les idées ou impressions dont nous venons de parler telles que (CITER LES SYMPTOMES COTES OUI DE L1 A L7) sont-elles survenues uniquement pendant cette (ces) période(s) où vous étiez déprimé(e) / exalté(e) / irritable ?	NON OUI	18
L13b	EST-ELLE COTEE OUI ? SI OUI, SPECIFIER SI LES PERIODES EXPLOREES SONT ACTUELLES OU PASSEES	NON OUI <i>TROUBLE DE L'HUMEUR AVEC CARACTERISTIQUES PSYCHOTIQUES</i> ACTUEL • PASSE •	

M. ANOREXIE MENTALE

M1 a	Combien mesurez-vous ?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm									
b	Au cours de votre vie, quel est a été votre poids le plus faible (depuis l'adolescence) ?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg									
c	LE POIDS DU PATIENT A-T-IL DEJA ETE INFERIEUR AU SEUIL CRITIQUE INDIQUE POUR SA TAILLE ? VOIR TABLEAU DE CORRESPONDANCE EN BAS DE PAGE	→ NON OUI	1								
M1 d	Avez-vous pesé ce poids dans les 3 derniers mois ? Si M1d = NON : EXPLORER LA PERIODE PASSEE DURANT LAQUELLE LE POIDS ETAIT LE PLUS BAS Si M1d = OUI : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE Au cours de la période où votre poids était le plus bas / Au cours des trois derniers mois :	NON OUI									
M2	Avez-vous refusé de prendre du poids, malgré le fait que vous pesiez peu ?	→ NON OUI	2								
M3	Aviez-vous peur de prendre du poids ou redoutiez-vous de devenir trop gros(se) ?	→ NON OUI	3								
M4 a	Vous trouviez-vous encore trop gros(se), ou pensiez-vous qu'une partie de votre corps était trop grosse ?	NON OUI	4								
b	L'opinion ou l'estime que vous aviez de vous-même étaient-elles largement influencées par votre poids ou vos formes corporelles ?	NON OUI	5								
c	Pensiez-vous que ce poids était normal, voire excessif ?	NON OUI	6								
M5	Y A-T-IL AU MOINS 1 OUI EN M4 ?	→ NON OUI									
M6	POUR LES FEMMES SEULEMENT : Au cours de cette période, avez-vous eu un arrêt de vos règles alors que vous auriez dû les avoir (en l'absence d'une éventuelle grossesse) ?	→ NON OUI	7								
	POUR LES FEMMES : M5 ET M6 SONT-ELLES COTEES OUI ? POUR LES HOMMES : M5 EST-ELLE COTEE OUI ? SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLORÉE EST ACTUELLE OU PASSEE	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ANOREXIE MENTALE</td> </tr> <tr> <td>ACTUEL</td> <td>•</td> </tr> <tr> <td>PASSE</td> <td>•</td> </tr> </tbody> </table>	NON	OUI	ANOREXIE MENTALE		ACTUEL	•	PASSE	•	
NON	OUI										
ANOREXIE MENTALE											
ACTUEL	•										
PASSE	•										
M7 a	Quand pour la première fois avez-vous atteint ce poids tout en ayant les préoccupations dont nous venons de parler ?	/ / / ans (Première fois)									
b	Quand pour la dernière fois, cela vous est-il arrivé ?	/ / / ans (Dernière fois)									

TABLEAU DE CORRESPONDANCE TAILLE - SEUIL DE POIDS CRITIQUE (SANS CHAUSSURE, SANS VETEMENT)

TAILLE (cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
Femmes	37	38	39	41	43	45	47	50	52	54	57
Hommes	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	61

(15% DE REDUCTION PAR RAPPORT AU POIDS NORMAL)

N. BOULIMIE

N1	Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou plusieurs périodes d'au moins trois semaines où vous aviez des crises de boulimie durant lesquelles vous mangiez de très grandes quantités de nourriture dans une période de temps limitée, c'est à dire en moins de 2 heures ?	→ NON	OUI	8										
N2 a	Au cours de cette/ces période(s), aviez-vous de telles crises de boulimie au moins deux fois par semaine ?	→ NON	OUI	9										
N2 b	Avez-vous eu de telles crises, au moins deux fois par semaine, au cours des 3 derniers mois ? Si N2b = NON : EXPLORER LA PERIODE PASSEE DURANT LAQUELLE LES CRISES DE BOULIMIE ETAIENT LES PLUS FREQUENTES Si N2b = OUI : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE	NON	OUI											
N3	Durant ces crises de boulimie, aviez-vous l'impression de ne pas pouvoir vous arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler la quantité de nourriture que vous preniez ?	→ NON	OUI	10										
N4	De façon à éviter une prise de poids après ces crises de boulimie, faisiez-vous certaines choses comme vous faire vomir, vous astreindre à des régimes draconiens, pratiquer des exercices physiques importants, ou prendre des laxatifs, des diurétiques, ou des coupe-faim ?	→ NON	OUI	11										
N5	L'opinion ou l'estime que vous aviez de vous-même étaient-elles largement influencées par votre poids ou vos formes corporelles ?	→ NON	OUI	12										
N6	LE PATIENT PRESENTE-T-IL OU A-T-IL PRESENTE UNE ANOREXIE MENTALE ? Si N6 = NON, PASSER A N8	NON	OUI	13										
N7	Ces crises de boulimie surviennent/survenaient-elles toujours lorsque votre poids est/était en dessous de ____ kg* ? * REPRENDRE LE POIDS CRITIQUE DU PATIENT DANS LA TABLE DU MODULE ANOREXIE MENTALE EN FONCTION DE SA TAILLE ET DE SON POIDS.	NON	OUI	14										
N8	N5 EST-ELLE COTEE OUI ET N7 COTEE NON (OU NON COTEE) ? SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLORÉE EST ACTUELLE OU PASSEE	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>BOULIMIE</i></td> </tr> <tr> <td><i>ACTUEL</i></td> <td>•</td> </tr> <tr> <td><i>PASSE</i></td> <td>•</td> </tr> </tbody> </table>			NON	OUI	<i>BOULIMIE</i>		<i>ACTUEL</i>	•	<i>PASSE</i>	•		
NON	OUI													
<i>BOULIMIE</i>														
<i>ACTUEL</i>	•													
<i>PASSE</i>	•													
	N7 EST-ELLE COTEE OUI ? SI OUI, SPECIFIER SI LES PERIODES EXPLORÉES SONT ACTUELLES OU PASSEES	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>ANOREXIE MENTALE</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>Binge-eating / Purging type</i></td> </tr> <tr> <td><i>ACTUEL</i></td> <td>•</td> </tr> <tr> <td><i>PASSE</i></td> <td>•</td> </tr> </tbody> </table>			NON	OUI	<i>ANOREXIE MENTALE</i>		<i>Binge-eating / Purging type</i>		<i>ACTUEL</i>	•	<i>PASSE</i>	•
NON	OUI													
<i>ANOREXIE MENTALE</i>														
<i>Binge-eating / Purging type</i>														
<i>ACTUEL</i>	•													
<i>PASSE</i>	•													

- N9 a Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 3 mois où vous aviez au moins 2 crises de boulimie par semaine tout en ayant les préoccupations dont nous venons de parler ? /_/_/ ans (Première fois)
- b Quand pour la dernière fois, cela vous est-il arrivé ? /_/_/ ans (Dernière fois)
-

O. ANXIETE GENERALISEE

O1 a	Au cours de votre vie, avez-vous eu une ou plusieurs périodes d'au moins 6 mois au cours desquelles vous aviez l'impression de vous faire trop de souci à propos de tout et de rien, ou bien au cours desquelles vous vous sentiez excessivement préoccupé(e), inquiet(e), anxieux(se), pour des problèmes de la vie de tous les jours, au travail/à l'école, à la maison, ou à propos de votre entourage ?	→ NON	OUI	1								
	NE PAS COTER OUI SI L'ANXIETE SE RESUME A UN TYPE D'ANXIETE DEJA EXPLORÉ PRECEDEMMENT COMME LA PEUR D'AVOIR UNE ATTAQUE DE PANIQUE (TROUBLE PANIQUE), D'ETRE GENE EN PUBLIC (PHOBIE SOCIALE), D'ETRE CONTAMINE (TOC), DE PRENDRE DU POIDS (ANOREXIE MENTALE) ETC...											
b	Aviez-vous ce type de préoccupations presque tous les jours ?	→ NON	OUI	2								
O2 a	Vous était-il difficile de contrôler ces préoccupations/ces soucis ou vous empêchaient-ils/elles de vous concentrer sur ce que vous aviez à faire ?	→ NON	OUI	3								
O2 b	Avez-vous eu de telles/tels préoccupations/soucis, au cours des six derniers mois ?	NON	OUI									
	Si O2b = NON : EXPLORER LA PERIODE PASSEE DURANT LAQUELLE LES PREOCCUPATIONS/SOUCIS ETAIENT LES PLUS FREQUENT(E)S Si O2b = OUI : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE											
	DE O3a A O3f, COTER NON LES SYMPTOMES SURVENANT UNIQUEMENT DANS LE CADRE DES TROUBLES EXPLORÉS PRECEDEMMENT											
O3	Au cours de cette période d'au moins six mois, lorsque vous vous sentiez particulièrement préoccupé(e), inquiet(e), anxieux(se), vous arrivait-il souvent:											
a	De vous sentir agité(e), tendu(e), les nerfs à fleur de peau ?	NON	OUI	4								
b	D'avoir les muscles tendus ?	NON	OUI	5								
c	De vous sentir fatigué(e), faible, ou facilement épuisé(e) ?	NON	OUI	6								
d	D'avoir des difficultés à vous concentrer ou des passages à vide ?	NON	OUI	7								
e	D'être particulièrement irritable ?	NON	OUI	8								
f	D'avoir des problèmes de sommeil (difficultés d'endormissement, réveils au milieu de la nuit, réveils précoces ou dormir trop) ?	NON	OUI	9								
O4	Ces préoccupations / soucis ont-elles / ils été provoqué(e)s et maintenues par une maladie physique ou par la prise de médicaments ou de drogue ?	→ NON	OUI									
	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN O3 ?											
	SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLORÉE EST ACTUELLE OU PASSEE											
		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ANXIETE GENERALISEE</td> </tr> <tr> <td>ACTUEL</td> <td>•</td> </tr> <tr> <td>PASSE</td> <td>•</td> </tr> </tbody> </table>			NON	OUI	ANXIETE GENERALISEE		ACTUEL	•	PASSE	•
NON	OUI											
ANXIETE GENERALISEE												
ACTUEL	•											
PASSE	•											

- O4 a Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'anxiété tout en
ayant les préoccupations dont nous venons de parler ? /_/_/ ans (Première fois)
- b Quand pour la dernière fois, cela vous est-il arrivé ? /_/_/ ans (Dernière fois)
-

BDI

Consigne : Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez **l'énoncé** qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) **au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui**. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Assurez-vous bien de ne choisir **qu'un seul** énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe n° 16 (modifications dans les habitudes de sommeil) et le groupe n° 18 (modifications de l'appétit).

1. Tristesse

- 0) Je ne me sens pas triste.
- 1) Je me sens très souvent triste.
- 2) Je suis tout le temps triste.
- 3) Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.

2. Pessimisme

- 0) Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
- 1) Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
- 2) Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
- 3) J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

3. Échecs dans le passé

- 0) Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
- 1) J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
- 2) Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
- 3) J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

4. Perte de plaisir

- 0) J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.
- 1) Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.
- 2) J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
- 3) Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

5. Sentiments de culpabilité

- 0) Je ne me sens pas particulièrement coupable.
- 1) Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
- 2) Je me sens coupable la plupart du temps.
- 3) Je me sens tout le temps coupable.

6. Sentiment d'être puni(e)

- 0) Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
- 1) Je sens que je pourrais être puni(e).
- 2) Je m'attends à être puni(e).
- 3) J'ai le sentiment d'être puni(e).

7. Sentiments négatifs envers soi-même

- 0) Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
- 1) J'ai perdu confiance en moi.
- 2) Je suis déçu(e) par moi-même.
- 3) Je ne m'aime pas du tout.

8. Attitude critique envers soi

- 0) Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
- 1) Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
- 2) Je me reproche tous mes défauts.
- 3) Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

9. Pensées ou désirs de suicide

- 0) Je ne pense pas du tout à me suicider.
- 1) Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.
- 2) J'aimerais me suicider.
- 3) Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

10. Pleurs

- 0) Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1) Je pleure plus qu'avant.
- 2) Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3) Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.

11. Agitation

- 0) Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1) Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2) Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3) Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

12. Perte d'intérêt

- 0) Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
- 1) Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
- 2) Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
- 3) J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

13. Indécision

- 0) Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1) Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2) J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3) J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

14. Dévalorisation

- 0) Je pense être quelqu'un de valable.
- 1) Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2) Je me sens moins valable que les autres.
- 3) Je sens que je ne vaudrais absolument rien.

15. Perte d'énergie

- 0) J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1) J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2) Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3) J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

16. Modifications dans les habitudes de sommeil

- 0) Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
- 1) _____
- a) Je dors un peu plus que d'habitude.
- b) Je dors un peu moins que d'habitude.
- 2) _____
- a) Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- b) Je dors beaucoup moins que d'habitude.
- 3) _____
- a) Je dors presque toute la journée.
- b) Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

17. Irritabilité

- 0) Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
- 1) Je suis plus irritable que d'habitude.
- 2) Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
- 3) Je suis constamment irritable.

18. Modifications de l'appétit

- 0) Mon appétit n'a pas changé.

- 1) _____
- a) J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
- b) J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.

- 2) _____
- a) J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- b) J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.

- 3) _____
- a) Je n'ai pas d'appétit du tout.
- b) J'ai constamment envie de manger.

19. Difficulté à se concentrer

- 0) Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1) Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2) J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3) Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

20. Fatigue

- 0) Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1) Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2) Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 0) Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

21. Perte d'intérêt pour le sexe

- 0) Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1) Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2) Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3) J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

WHOQOL-BREF

Cette évaluation porte sur vos sentiments à l'égard de votre qualité de vie, de votre santé et d'autres aspects de votre vie. Veuillez répondre à toutes les questions. Dans l'incertitude, veuillez choisir la réponse qui semble la plus appropriée – c'est souvent la première réaction qui est la plus juste.

Veuillez garder à l'esprit vos valeurs, vos espoirs, vos plaisirs et vos préoccupations. Nous vous demandons de penser à votre vie au cours des deux dernières semaines.

Exemple :

Obtenez-vous des autres le genre de soutien dont vous avez besoin ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Totalement

Si, au cours des deux dernières semaines, vous avez obtenu beaucoup de soutien des autres, il vous faudrait encercler le numéro 4.

Obtenez-vous des autres le genre de soutien dont vous avez besoin ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Totalement

Mais si, au cours des deux dernières semaines, vous n'avez pas du tout obtenu des autres le soutien dont vous aviez besoin, il faudrait encercler le numéro 1.

Veillez lire chaque question et évaluer les sentiments que vous avez éprouvés au cours des deux dernières semaines, puis encercler le chiffre correspondant à la réponse la plus pertinente pour vous.

1. Comment évaluez-vous votre qualité de vie ?

1	2	3	4	5
Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne

2. Êtes-vous satisfait(e) de votre santé ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

Les questions suivantes visent à évaluer **dans quelle mesure** vous avez ressenti certaines choses au cours **des deux dernières semaines**.

3. Dans quelle mesure croyez-vous que la douleur physique vous empêche de faire ce que vous avez à faire ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

4. Dans quelle mesure avez-vous besoin de traitement médical pour fonctionner dans la vie de tous les jours ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

5. Dans quelle mesure jouissez-vous de la vie ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

6. Dans quelle mesure votre vie vous paraît-elle avoir un sens ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

7. Dans quelle mesure arrivez-vous à vous concentrer ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

8. Dans quelle mesure vous sentez-vous en sécurité dans votre vie de tous les jours ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

9. Dans quelle mesure votre environnement physique est-il sain ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

10. Avez-vous suffisamment d'énergie pour vos activités quotidiennes ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

11. Dans quelle mesure acceptez-vous votre apparence physique ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

12. Avez-vous suffisamment d'argent pour satisfaire vos besoins ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

13. Dans quelle mesure avez-vous accès à l'information dont vous avez besoin dans votre vie ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

14. Dans quelle mesure avez-vous l'occasion d'avoir des loisirs ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

15. Dans quelle mesure pouvez-vous vous déplacer physiquement ?

1	2	3	4	5
Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement

Les questions suivantes visent à évaluer votre **satisfaction** à l'égard de divers aspects de votre vie au cours des deux dernières semaines.

16. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre sommeil ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

17. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre capacité à exécuter vos activités quotidiennes ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

18. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre capacité de travail ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

19. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de vous-même ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

20. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de vos relations personnelles ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

21. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre vie sexuelle ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

22. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait du soutien que vous recevez de vos amis ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

23. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre lieu de résidence ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

24. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre accès aux services de santé ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

25. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre moyen de transport ?

1	2	3	4	5
Très insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait

La question suivante vise à évaluer à **quelle fréquence** vous avez ressenti ou vécu certaines choses au cours des deux dernières semaines.

26. À quelle fréquence avez-vous éprouvé des sentiments négatifs, comme le cafard, le désespoir, l'anxiété, la dépression ?

1	2	3	4	5
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours

27. Est-ce que quelqu'un vous a aidé à remplir ce questionnaire ? _____

28. Combien de temps cela vous a pris pour remplir ce questionnaire ? _____

DES-IV

Dans votre vie de tous les jours, à quelle fréquence :	1= rarement ou jamais 2= pas souvent 3= quelque fois 4= souvent 5= très souvent
1. Sentez-vous du regret, vous sentez-vous coupable pour quelque chose que vous avez fait?	1 2 3 4 5
2. Vous sentez-vous penaud(e) ou pris(e) en faute, comme si vous ne vouliez pas être vu(e)?	1 2 3 4 5
3. Vous sentez-vous content(e) de quelque chose?	1 2 3 4 5
4. Sentez-vous que quelque chose ne sent pas bon, vous laisse un mauvais goût dans la bouche?	1 2 3 4 5
5. Sentez-vous que vous ne pouvez pas vous endurer?	1 2 3 4 5
6. Vous sentez-vous gêné(e) lorsque quelqu'un vous voit faire une erreur?	1 2 3 4 5
7. Vous sentez-vous malheureux(se), avez-vous les bleus, avez-vous le moral bas?	1 2 3 4 5
8. Vous sentez-vous surpris(e), comme lorsque quelque chose d'inattendu arrive soudainement?	1 2 3 4 5
9. Sentez-vous que quelqu'un est médiocre, qu'il(elle) ne vaut pas cher?	1 2 3 4 5
10. Vous sentez-vous timide, comme si vous vouliez vous cacher?	1 2 3 4 5
11. Sentez-vous que ce que vous faites ou regardez est intéressant?	1 2 3 4 5
12. Êtes-vous apeuré(e), inquiet(e), comme si on pouvait vous faire du mal?	1 2 3 4 5
13. Vous sentez-vous en colère contre quelqu'un?	1 2 3 4 5

Dans votre vie de tous les jours, à quelle fréquence :	1= rarement ou jamais 2= pas souvent 3= quelque fois 4= souvent 5= très souvent
14. Vous sentez-vous en colère contre vous-même?	1 2 3 4 5
15. Vous sentez-vous heureux(se)?	1 2 3 4 5
16. Sentez-vous que quelqu'un est un(e) bon(ne) à rien?	1 2 3 4 5
17. Vous sentez-vous très intéressé(e) par ce que vous faites, absorbé(e) par votre tâche?	1 2 3 4 5
18. Vous sentez-vous stupéfait(e), comme si vous ne pouviez pas croire ce qui est arrivé, c'était tellement inhabituel?	1 2 3 4 5
19. Êtes-vous craintif(ve), vous sentez-vous comme si vous étiez en danger, très tendu(e)?	1 2 3 4 5
20. Avez-vous le goût de crier après quelqu'un ou de frapper sur quelque chose?	1 2 3 4 5
21. Vous sentez-vous triste et sombre, comme si vous alliez pleurer?	1 2 3 4 5
22. Vous sentez-vous comme si vous aviez fait quelque chose de mal?	1 2 3 4 5
23. Vous sentez-vous timide, embarrassé(e)?	1 2 3 4 5
24. Vous sentez-vous dégoûté(e), comme si quelque chose vous rendait malade?	1 2 3 4 5
25. Vous sentez-vous joyeux(se), comme si tout allait bien, voyez-vous la vie en rose?	1 2 3 4 5
26. Avez-vous l'impression que les gens se moquent de vous?	1 2 3 4 5

Dans votre vie de tous les jours, à quelle fréquence :	1= rarement ou jamais 2= pas souvent 3= quelque fois 4= souvent 5= très souvent
27. Avez-vous l'impression que les choses sont tellement pourries qu'elles pourraient vous rendre malade?	1 2 3 4 5
28. Vous sentez-vous écœuré de vous-même?	1 2 3 4 5
29. Vous sentez-vous comme si vous étiez meilleur(e) que quelqu'un d'autre?	1 2 3 4 5
30. Sentez-vous que vous devriez être blâmé(e) de quelque chose?	1 2 3 4 5
31. Vous sentez-vous comme vous vous sentez lorsque quelque chose d'inattendu arrive?	1 2 3 4 5
32. Vous sentez-vous alerte, curieux(se), comme excité(e) pour quelque chose?	1 2 3 4 5
33. Vous sentez-vous en colère, irrité(e), mécontent(e)?	1 2 3 4 5
34. Vous sentez-vous découragé(e), comme si vous n'y arriviez plus, comme si rien n'allait bien?	1 2 3 4 5
35. Avez-vous peur, êtes-vous tremblant(e), nerveux(se)?	1 2 3 4 5
36. Avez-vous l'impression que les gens vous regardent toujours lorsque quelque chose va mal?	1 2 3 4 5

Questionnaire sur les émotions liées au traumatisme

Vous avez éprouvé diverses émotions en lien avec votre événement traumatique. Nous vous demandons d'indiquer l'intensité à laquelle vous éprouvez encore *aujourd'hui* chacune des émotions suivantes, lorsque vous repensez à votre événement traumatique. Veuillez encrer le chiffre correspondant, sur une échelle de 0 à 10.

Sur cette échelle, 0 représente l'absence complète d'une émotion, tandis que 10 représente l'émotion la plus intense que vous puissiez imaginer.

Émotions négatives :

Anxiété / peur :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Colère :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tristesse :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Dégoût :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Culpabilité :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Honte :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Émotions positives :

Fierté :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sérénité :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Code : _____

BPI

Date : _____

Veillez indiquer si les impressions, les comportements suivants, correspondent avec votre façon d'être habituelle au cours de la dernière année.

Entourez ou faites une croix sur le chiffre qui vous correspond le mieux sur une échelle de 1 à 7 (c'est à dire de 1= tout à fait faux à 7= tout à fait vrai)

1= tout à fait faux

7= tout à fait vrai

1.	J'ai souvent des crises d'angoisse	1	2	3	4	5	6	7
2.	Récemment rien ne m'a troublé(e) émotionnellement	1	2	3	4	5	6	7
3.	Je me demande souvent qui je suis vraiment	1	2	3	4	5	6	7
4.	Je prends souvent des risques qui peuvent me créer des ennuis	1	2	3	4	5	6	7
5.	Je me sens étouffer quand les autres se préoccupent beaucoup de moi	1	2	3	4	5	6	7
6.	Quelquefois j'ai l'impression qu'il y a une autre personne en moi qui n'est pas moi	1	2	3	4	5	6	7
7.	Il m'est arrivé de voir des personnes ou des choses alors qu'elles n'étaient pas réellement là	1	2	3	4	5	6	7
8.	Quelquefois j'ai l'impression que les gens/ou les choses autour de moi ne sont pas vraiment réels	1	2	3	4	5	6	7
9.	Mes sentiments envers les autres changent rapidement d'un extrême à l'autre (ex. de l'amour et/ou admiration à la haine et/ou déception)	1	2	3	4	5	6	7
10.	Je me sens souvent sans valeur et désespéré(e)	1	2	3	4	5	6	7
11.	J'ai souvent gaspillé mon argent	1	2	3	4	5	6	7
12.	Il m'est arrivé d'entendre des voix parlant de moi, alors qu'il n'y avait personne	1	2	3	4	5	6	7
13.	Si oui, indiquez si les voix venaient: de l'extérieur de votre tête <input type="checkbox"/> de l'intérieur de votre tête <input type="checkbox"/>							
14.	Dans les relations proches, je me sens souvent blessé(e)	1	2	3	4	5	6	7
15.	Quelquefois j'agis ou j'éprouve des sentiments d'une façon qui ne me ressemble pas	1	2	3	4	5	6	7
16.	J'ai eu l'impression d'être dirigé(e) ou contrôlé(e) de l'extérieur, comme une marionnette	1	2	3	4	5	6	7
17.	J'ai déjà agressé quelqu'un physiquement	1	2	3	4	5	6	7
18.	Il m'est arrivé d'avoir l'impression qu'on pouvait entendre mes pensées	1	2	3	4	5	6	7
19.	Quelquefois je me sens coupable comme si j'avais commis un crime	1	2	3	4	5	6	7
20.	Je me suis déjà fait mal physiquement volontairement	1	2	3	4	5	6	7
21.	Quelquefois j'ai l'impression que les gens ou choses changent d'apparence, alors que ce n'est pas le cas	1	2	3	4	5	6	7
22.	J'ai eu des expériences spirituelles intenses (religieuses, autres,....)	1	2	3	4	5	6	7
23.	Dans les relations sentimentales, je ne sais pas quel type de relation je veux	1	2	3	4	5	6	7
24.	Quelquefois j'ai l'impression d'être capable de prévoir l'avenir (ex: comme un voyant)	1	2	3	4	5	6	7
25.	Si une relation devient proche, je me sens pris(e) au piège	1	2	3	4	5	6	7
26.	Il m'est arrivé de sentir la présence de quelqu'un alors qu'il n'y avait personne	1	2	3	4	5	6	7

Verso/...

		1 = tout à fait faux	2	3	4	5	6	7 = tout à fait vrai	
27.	Quelquefois, mon corps ou une partie de mon corps me semble étrange ou changé	1	2	3	4	5	6	7	
28.	Si une relation devient trop proche, je ressens souvent le besoin de la rompre	1	2	3	4	5	6	7	
29.	Quelquefois j'ai l'impression que les gens m'en veulent	1	2	3	4	5	6	7	
30.	J'ai souvent pris de la drogue (haschich, LSD...)	1	2	3	4	5	6	7	
31.	J'aime avoir du pouvoir sur quelqu'un	1	2	3	4	5	6	7	
32.	Quelquefois je pense que je suis quelqu'un d'exceptionnel	1	2	3	4	5	6	7	
33.	Quelquefois j'ai l'impression que tout s'effondre en moi	1	2	3	4	5	6	7	
34.	Quelquefois il m'est difficile de dire si quelque chose m'est vraiment arrivée ou si je l'ai imaginée	1	2	3	4	5	6	7	
35.	J'agis souvent spontanément sans penser aux conséquences	1	2	3	4	5	6	7	
36.	Quelquefois j'ai l'impression de ne pas exister	1	2	3	4	5	6	7	
37.	Quelquefois j'ai l'impression que mon corps disparaît ou qu'une partie de mon corps manque	1	2	3	4	5	6	7	
38.	Je fais souvent des rêves effrayants	1	2	3	4	5	6	7	
39.	J'ai souvent l'impression que les autres parlent de moi ou se moquent de moi	1	2	3	4	5	6	7	
40.	Les gens me semblent souvent agressifs	1	2	3	4	5	6	7	
41.	Il m'est arrivé d'avoir l'impression que d'autres envoient des pensées dans mon esprit	1	2	3	4	5	6	7	
42.	Souvent je ne sais pas ce que je veux	1	2	3	4	5	6	7	
43.	J'ai tenté de me suicider	1	2	3	4	5	6	7	
44.	Quelquefois je pense que j'ai une maladie grave	1	2	3	4	5	6	7	
45.	Je ne peux pas me passer d'alcool, de drogue, de médicaments (hors traitement)	1	2	3	4	5	6	7	
46.	Quelquefois j'ai l'impression d'être dans un rêve ou de me voir vivre comme dans un film	1	2	3	4	5	6	7	
47.	J'ai souvent volé des choses	1	2	3	4	5	6	7	
48.	J'ai souvent des fringales qui me font dévorer tout ce que je trouve à manger	1	2	3	4	5	6	7	
49.	Je change souvent d'opinion	1	2	3	4	5	6	7	
50.	J'ai eu des problèmes avec la loi (police, justice)	1	2	3	4	5	6	7	
51.	Quelquefois j'ai des idées de meurtre	1	2	3	4	5	6	7	
	<i>Une de ces expériences est-elle survenue lors d'une prise de cannabis ? Si oui, indiquez s'il vous plaît le(s) numéro(s) des phrases correspondantes :</i>								
	<i>Une de ces expériences diminue-t-elle ou disparaît-elle lors d'une prise de cannabis ? Si oui, indiquez s'il vous plaît le(s) numéro(s) des phrases correspondantes :</i>								

Type d'événement : _____

Expérience Traumatique Générale

Nous aimerions que vous fassiez une description écrite de l'événement auquel vous avez été confronté (tel qu'indiqué ci-dessus). Veuillez y inclure les sensations corporelles que vous avez ressenties au moment de l'événement. Nous discuterons plus en détail de cette expérience par la suite.

Il peut être difficile de penser à quelque chose et de l'écrire comme ça tout de suite. C'est pourquoi nous vous suggérons de fermer les yeux et de vous imaginer à nouveau dans la même situation. Essayez de ressentir les mêmes émotions et sensations qu'au moment de l'événement. Pendant que les souvenirs reviennent et que les images prennent vie dans votre mémoire, soyez attentif aux détails de la scène et aux sensations que vous vivez.

Décrivez la situation traumatique. Veuillez y inclure le plus de détails possibles, ce que vous portiez comme vêtements, où vous étiez, qui était avec vous, de quoi les choses avaient l'air autour de vous, ce que vous entendiez, etc.

Sensations corporelles

Voici une liste de sensations corporelles. Encerclez toutes les sensations que vous avez ressenties lors de votre événement traumatique.

Cœur qui s'arrête de battre	Respiration qui s'accélère	Corps qui tremble
Cœur qui bat plus lentement	Respiration qui ralentit	Yeux qui clignent
Cœur qui bat plus vite	Respiration régulière	Yeux fermés
Cœur qui bat la chamade	Haleter	Yeux qui brûlent
Cœur qui manque un battement	Respiration superficielle	Yeux grands ouverts
Cœur qui s'emballe	Respiration pénible, difficile	Yeux plein d'eau
Cœur qui s'accélère	Suffoquer	Avoir des bouffées de chaleur
Transpirer	Sentir tout son corps tendu	Sang qui monte à la tête
Mains moites	Se sentir complètement détendu	Devenir tout rouge
Gouttes de transpiration	Avoir des tensions dans le front	Sentir des pulsations dans sa tête
Transpirer à grosses gouttes	Serrer les poings	Sentir une chaleur
Avoir la nausée	Avoir le dos tendu	Être agité
Avoir un nœud à l'estomac/ estomac noué	Grincer des dents	Se sentir nerveux
Avoir des papillons à l'estomac	Serrer les mâchoires	Calme
Avoir des crampes d'estomac	Bras tendus	Avoir envie de crier
Poitrine opprimée	Le visage tendu	Avoir envie de jeter des choses
Corps lourd	Mains qui tremblent	Bras et jambes détendus

Questionnaire médecin

No de participant : _____

Date : _____

1. Veuillez indiquer les différents médicaments que vous prenez actuellement, incluant le dosage et la fréquence si vous les connaissez (inscrivez N/A si vous ne prenez aucune médication).

2. Veuillez préciser parmi les problèmes médicaux suivants, ceux que vous avez rencontrés au cours de votre vie :

Bloc cardiaque/ECG anormal _____

Trouble du rythme cardiaque _____

Insuffisance cardiaque _____

Toute autre difficultés/complication cardiaque (si oui, veuillez détailler) : _____

Maladies des artères au niveau des membres inférieurs _____

Diabète _____

Prise de Verapamil (Calan / Coveral / Isoptin / Verelan) ou Diltiazem (Cardizem / Dilacor / Tiazac) _____

3. Prenez-vous actuellement :

Un bêtabloquant ? Propranolol (Inderal, Cardinol), l'Atentolol (Tenormin), Metroprolol (Toprol, Lopressor), Labetolol (Normodyne, Trandate), Nadolol (Corgard), Sotalol (Betapace), Carvedilol (Coreg), Timolol (Timoptic), Levobunolol (Betagan), Metiproanolol (optipranolol) (Si oui, veuillez expliquer pourquoi à chaque fois) _____

Avez-vous déjà eu une réaction négative à toutes médicaments se rapportant à des problèmes cardiaques ou de tension (pression) artérielle ? (Si oui, veuillez l'expliquer)

Avez- vous des problèmes pulmonaires ? _____

Souffrez- vous de l'asthme? _____

Si oui :

Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des dix dernières années ? _____

Avez-vous eu au cours de votre vie, une crise d'asthme causée par une médication relative à un problème cardiaque ou de pression artérielle? _____

Êtes-vous actuellement traité pour de l'asthme (veuillez répondre sans tenir compte de quand votre dernière crise d'asthme a eu lieu)? _____

4. Veuillez indiquer tout autre problème médical:

5. Critères d'exclusion :

Si vous rencontrez une des conditions physiques suivantes, vous ne pourrez participer à la recherche :

- Pression systolique (tension artérielle maximale) moins de 100mm Hg, ou rythme cardiaque inférieur à 55 battements par minute.

- Toute condition médicale dans laquelle la prescription de Propranolol serait contre-indiquée, comme :

1. Asthme.
2. Insuffisance cardiaque congestive.
3. Trouble du rythme cardiaque, arythmie ou bloc cardiaque.
4. Diabète.
5. Crise d'asthme durant les dix dernières années.
6. Crise d'asthme déclenchée par la prise d'un bêtabloquant.
7. Si vous êtes actuellement traité pour asthme, quelque soit la date de votre dernière crise d'asthme.
8. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
9. Si vous avez déjà eu une réaction négative avec un bêtabloquant.
10. Si vous faites usage d'un autre bêtabloquant, dans le cadre d'une arythmie cardiaque.
11. L'usage actuel d'une autre médication qui pourrait occasionner une interaction dangereuse avec le propranolol.

Nurse Form - Session 1

ID#: _____ Date: ____/____/____

- 1) Weight: _____kg Height: _____cm
- 2) Medical Exam.
- 3) Calculate SA dose ($\frac{2}{3}$ mg/kg): _____ (round off to 10 mg)
- 4) Calculate LA dose (1 mg/kg): _____ (round off to 20 mg)
- 5) Give a light snack to the participant.

00:00 – 01:30

- 1) Give short-acting medication dose.

01:30 – 03:00

- 1) Give long-acting dose.

Table

Time elapsed (in hours)	BP: ____/____ mm/Hg	P: _____ BPM	Time ____:____
--------------------------------	------------------------	--------------	----------------

00:00: Give SA dose**00:30****01:00****01:30: Give LA dose.****02:00****02:30****03:00**Exclusion criteria: BP \leq P \leq

Nurse Form - Sessions 2-6

ID#: _____ Session #: _____ Date: ____/____/____

Weight: ____kg Height: ____cm

00:00 - 01:15

- 1) Give a light snack to the participant.
- 2) Calculate SA dose ($\frac{2}{3}$ mg/kg): ____ (round off to 10 mg).
- 3) Calculate LA dose (1 mg/kg): ____ (round off to 20 mg).
- 4) Give short-acting and long-acting medication doses.

01:15 - 01:30

Table

Time elapsed (in hours)	BP: ____/____ mm/Hg	P: ____ BPM	Time ____:____
00:00: Give SA and LA doses			
01:00			

Exclusion criteria:

BP :

P:

Propranolol dose

Weight in kg	Short action tabs used	Short action dose in mg	Long action caps used	Long action dose in mg
45-54	40	40	60	60
55-64	40	40	60	60
65-74	40,10	50	60	60
75-84	40,10	50	80	80
85-94	40,20	60	80	80
95-104	40,20,10	70	120	120
105-114	40,20,10	70	120	120
115-124	80	80	120	120
125-134	80,10	90	80,60	140
135-144	80,10	90	80,60	140
145-154	80,20	100	80,60	140
155-164	80,20,10	110	160	160
165-174	80,20,10	110	160	160
175-184	120	120	120,60	180
185-194	120,10	130	120,60	180
195-204	120,10	130	120,80	200

Propranolol short action doses in mg ($2/3$ mg/kg) and tablets used, and long action doses in mg (1mg/kg) and capsules used, as a function of patient weight in kg.

Jacques Tremblay, M.D.