

Université de Montréal

**Le blocage de la consolidation et de la reconsolidation des
souvenirs émotionnels chez l'humain à l'aide du
propranolol**

par
Émilie Thomas

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 - Recherche et Intervention
option Neuropsychologie clinique

Décembre, 2014

© Émilie Thomas, 2014

Résumé

Une récente théorie de la mémoire a proposé que lorsqu'un souvenir déjà bien consolidé est réactivé, il redevient labile et susceptible aux modifications avant d'être restabilisé (reconsolidé) en mémoire à long terme. Ce nouveau modèle réfute le modèle classique de la consolidation qui propose qu'une fois consolidés, les souvenirs soient permanents et donc résistants aux effets des agents amnésiques. Les études validant la théorie de la reconsolidation abondent chez les animaux, mais encore peu d'études ont été réalisées chez les humains.

L'objectif de cette thèse est de vérifier, dans une population de sujets sains et de sujets souffrant de trouble de stress post-traumatique (TSPT), l'efficacité d'un agent pharmacologique, le propranolol (un β -bloquant noradrénergique) à atténuer des souvenirs émotionnels nouvellement acquis ou déjà bien consolidés.

Plus spécifiquement, nous avons mené un essai clinique contrôlé à double insu chez des sujets sains en leur administrant du propranolol (vs du placebo) lors de l'acquisition d'un nouveau souvenir et une semaine plus tard, lors de sa réactivation. L'objectif du premier article était d'évaluer l'efficacité du propranolol à diminuer la consolidation et la reconsolidation d'un souvenir émotionnel. Par ailleurs, puisque les études chez les animaux ont démontré que ces deux processus mnésiques s'effectuent à l'intérieur d'une fenêtre temporelle précise, le moment de l'administration du propranolol fut pris en considération. Les résultats ont démontré que le propranolol est en mesure de diminuer la consolidation et la reconsolidation d'une histoire émotionnelle tel que démontré par un pourcentage de bonnes réponses plus faible que le groupe contrôle lors des rappels. Toutefois, pour que cet effet soit observé, le propranolol doit être administré une heure avant la présentation des stimuli, pour la consolidation et une heure avant leur réactivation, pour la reconsolidation.

En outre, les études portant sur la consolidation et la reconsolidation chez les animaux et chez les humains obtiennent parfois des résultats contradictoires. Ceci pourrait s'expliquer par le type de stimuli utilisé. Ainsi, l'objectif du second article était de préciser quel type d'information est le plus susceptible d'être affecté par le propranolol lors de son acquisition (consolidation) et lors de sa réactivation (reconsolidation). Pour ce faire, les éléments de

l'histoire émotionnelle ont été divisés en fonction de leur valence (émotionnel ou neutre) et de leur centralité (central ou périphérique). Les résultats ont démontré le propranolol affecte l'ensemble des informations centrales lors du blocage de la consolidation, mais qu'il affecte plus spécifiquement les éléments émotionnels centraux lors de la reconsolidation.

Notre groupe ayant précédemment démontré que le traitement avec le propranolol est en mesure de réduire les symptômes de TSPT chez une population clinique, nous nous sommes interrogés sur son efficacité à diminuer la mémoire implicite d'un événement traumatique. Le propranolol a été administré aux participants à 6 reprises (une fois par semaine sur une période de 6 semaines) lors de la réactivation de leur trauma. Les résultats ont révélé que le traitement avec le propranolol est en mesure de diminuer la réponse psychophysiologique des participants à l'écoute du compte rendu de leur trauma une semaine et 4 mois suivant la fin du traitement.

En somme, cette thèse démontre que le propranolol est en mesure de bloquer la consolidation et la reconsolidation de souvenirs émotionnels chez l'humain lorsqu'il est administré une heure avant l'acquisition ou la réactivation des souvenirs. Il arrive en outre à atténuer un souvenir déclaratif émotionnel chez des sujets sains, mais également un souvenir implicite chez des sujets souffrant de TSPT. Ainsi, ces résultats ouvrent la voie à la création de nouveaux traitements pour les psychopathologies ayant comme étiologie un souvenir émotionnel intense.

Mots-clés : reconsolidation, réactivation, mémoire déclarative, mémoire implicite, propranolol, émotion, trouble de stress post-traumatique

Abstract

A recent theory of memory proposes that when a well-consolidated memory is reactivated, it becomes labile again and susceptible to change before being restabilized (reconsolidated) in long-term memory. This new memory theory refutes the classical model of consolidation, which suggests that once consolidated, memories are permanent and hence resistant to the effects of amnesic agents. Studies validating reconsolidation theory in animals abound, but fewer studies have been conducted in humans.

The objective of the current thesis is to verify the potential of the pharmacological agent propranolol (a β -blocker) to impair newly acquired or already consolidated emotional memories in healthy subjects and subjects suffering from posttraumatic stress disorder (PTSD).

We conducted a double blind controlled trial where propranolol (vs. placebo) was administered to healthy subjects during the acquisition of a new memory (an emotionally valenced story) and one week later, during its reactivation. The aim of the first paper was to evaluate the efficacy of propranolol to reduce the consolidation and reconsolidation of emotional memories. Furthermore, since animal studies have shown that these two memory processes occur within a given time window, the timing of the propranolol administration was taken into consideration. The results showed that propranolol was able to dampen the consolidation and reconsolidation of an emotional story as evidenced by a lower percentage of correct answers at recall compared to the control group. However, to observe this effect, the propranolol needed to be administered one hour before the presentation of the story at consolidation and one hour before its reactivation at reconsolidation.

While consolidation and reconsolidation studies in animals and humans have yielded conflicting results, this may depend on the type of stimuli used. The objective of the second paper of this thesis was to determine what type of information is most likely to be affected by propranolol during acquisition (consolidation) and reactivation (reconsolidation). To do this, the elements of the emotional story were divided according to their emotionality (emotional vs. neutral) and centrality (central vs. peripheral). The results demonstrated that propranolol

blocks the consolidation of all central information, but it affects selectively the central-emotional story elements at reconsolidation.

Our group previously demonstrated that treatment with propranolol is able to reduce the symptoms of PTSD in a clinical population. In this thesis, we investigated whether it could also reduce the implicit memory of a traumatic event. Propranolol was administered on 6 different occasions (once a week over a period of 6 weeks) to participants upon reactivation of their traumatic event. The results unveiled that treatment with propranolol was able to decrease the participants' psychophysiological responses to their traumatic script at one week post-treatment and at the 4 months follow-up.

In sum, this thesis reports results suggesting that propranolol is able to block the consolidation and reconsolidation of emotional memories in humans when it is administered one hour before acquisition or before reactivation. Furthermore, this thesis suggests that propranolol impairs selectively central-emotional type of information and that it has the ability to dampen declarative emotional memory in healthy subjects, but also implicit memory in subjects suffering from PTSD. Hence, these results open the way to create new treatments for psychopathologies having at their core an intense emotional memory.

Keywords : reconsolidation, reactivation, declarative memory, implicit memory, propranolol, emotion, posttraumatic stress disorder.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xi
Avant-propos.....	xii
Chapitre I : Contexte théorique.....	1
1. Historique et typologie de la mémoire à long terme.....	2
2. Consolidation mnésique.....	4
2.1. Définition de la consolidation.....	4
2.2. Influence de l'émotion sur la mémoire.....	7
2.3. Altération de la consolidation mnésique à l'aide du propranolol.....	10
2.3.1. Effet du propranolol sur la consolidation de stimuli émotionnels chez les humains.....	11
2.3.2. Effet du propranolol sur la consolidation d'un événement traumatique.....	14
3. La théorie de la reconsolidation.....	16
3.1. Historique et démonstrations expérimentales.....	16
3.2. Reconsolidation chez les sujets humains et son blocage à l'aide du propranolol.....	22
4. Effet du propranolol en fonction du type de matériel étudié.....	26
5. Le trouble de stress post-traumatique comme pathologie de la mémoire.....	29
6. Problématiques et objectifs.....	31
6.1. Objectif général.....	31
6.2. Problématique et objectifs : études chez les sujets sains (articles 1 et 2).....	32
6.3. Problématique et objectifs de l'étude chez les sujets souffrant de trouble de stress post-traumatique (article 3).....	33

Chapitre II : Partie expérimentale	34
<i>Article 1</i> : Consolidation and reconsolidation are impaired by pre- but not post- per os propranolol administration	35
<i>Article 2</i> : Attenuation of memory reconsolidation with propranolol specifically targets central information.....	59
<i>Article 3</i> : Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery.....	76
Chapitre III : Conclusion générale	86
1. Efficacité du propranolol en fonction du moment d'administration.....	87
1.2. Déterminer le créneau de temps à l'intérieur de laquelle el le propranolol est susceptible de bloquer la consolidation et la reconsolidation chez les humains	95
1.3. Effet du propranolol sur la consolidation et la reconsolidation des éléments centraux et périphériques en fonction de leur valence	97
2. Diminuer la force d'un souvenir émotionnel implicite chez une population clinique	99
3. Rôle de la reconsolidation et les facteurs qui la limitent ou la favorisent	101
4. Conclusion	105
BIBLIOGRAPHIE	108
Annexe I : La narration accompagnant la présentation des diapositives	i
Annexe II : Matériel psychophysique.....	ii
Annexe III : Tableau des doses de propranolol selon le poids des participants	iii
Annexe IV : Échelle de jugement de l'émotion.....	iv
Annexe V: Procédure de désensibilisation	v
Annexe VI: Devis expérimental de l'étude chez les sujets souffrant de TSPT.....	vii

Liste des tableaux

Article 1 : Consolidation and reconsolidation are impaired by pre- but not post- per os propranolol administration

Table 1. Study design55

Article 2 : Attenuation of memory reconsolidation with propranolol specifically targets central information

Table 1. Study design74

Annexe I : Narration accompagnant la présentation des diapositives i

Annexe III : Tableau des doses de propranolol à action rapide selon le poids des participants
..... iii

Annexe VI: Devis expérimental de l'étude chez les sujets souffrant de TSPT.....vii

Liste des figures

Chapitre I : Contexte théorique

Figure 1. Taxonomie de la mémoire à long terme et structures cérébrales impliquées (adapté de Squire, 2004).....	4
---	---

Chapitre II : Partie expérimentale

Article 1 : Consolidation and reconsolidation are impaired by pre- but not post- per os propranolol administration

Figure 1. Physiological reactivity during slideshow viewing	56
--	----

Figure 2. Number of slides recalled during free recall at week 2 (assessment of consolidation) and at week 3 (assessment of reconsolidation).....	57
--	----

Figure 3. Mean percent correct answers on the multiple choices questionnaire for the three experimental groups as a function of story phase (neutral/emotional) and assessment phase (consolidation/reconsolidation).....	58
--	----

Article 2 : Attenuation of memory reconsolidation with propranolol specifically targets central information

Figure 1. Mean percent correct answers on the multiple choice questionnaire for the three experimental groups as a function of story phase (neutral/emotional) and type of information (central/peripheral).....	75
---	----

Article 3 : Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery

Figure 1. Physiological responses of participants with PTSD during mental imagery of personal traumatic events.....	85
--	----

Chapitre III : Discussion générale

Figure 1. Manipulation d'un agent pharmacologique en fonction des différentes phases de la mémoire, figure adaptée de Rodrigues, Schafe et LeDoux (2004) et étendue à la reconsolidation.....91

Liste des abréviations

AC	<i>Adényl Cyclase</i>
AMPC	<i>Adénosine Monophaste cyclique</i>
ANOVA	<i>Analysis Of Variance</i>
BLA	<i>noyau Basolatéral de l'Amygdale</i>
BPM	<i>Beat Per Minute</i>
CREB	<i>cAMP Response Element Binding Protein</i>
DSM-5	<i>Diagnosis and Statistical Manuel of mental disorders - Fifth Edition</i>
EMG	<i>Electromyogram</i>
GABA	<i>Acide γ-aminobutyrique</i>
HR	<i>Heart Rate</i>
IRMf	<i>Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle</i>
MANOVA	<i>Multivariate Analysis Of Variance</i>
MCT	<i>Mémoire à court terme</i>
PKA	<i>protéine kinase A</i>
PL	<i>Placebo</i>
PR	<i>Propranolol</i>
PTSD	<i>Posttraumatic Stress Disorder</i>
SC	<i>Skin Conductance</i>
SC	<i>Stimulus Conditionné</i>
SI	<i>Stimulus Inconditionné</i>
TSPT	<i>Trouble de Stress Post-Traumatique</i>

Remerciements

La réalisation de cette thèse de doctorat n'aurait pas été possible sans l'aide de plusieurs personnes qui ont jalonné mon parcours et qui m'ont soutenu et conseillé tout au long du chemin.

En premier lieu, je remercie mon directeur de thèse, Alain Brunet, qui m'a offert l'opportunité d'effectuer ma thèse sur un sujet qui me passionne, qui m'a guidé et qui a contribué à bonifier la qualité de mon travail avec ses conseils avisés.

Ensuite, je tiens à remercier Daniel Saumier qui a su me faire bénéficier de son savoir-faire et de ses connaissances des études cliniques. Merci aussi à l'équipe médicale, Abdelmajid Azzoug et Xing Dai, et un merci particulier au Dr. Tremblay d'avoir accepté de donné de son temps pour réaliser les évaluations médicales des participants. Merci à mes collègues du laboratoire et aux assistants de recherche qui m'ont apporté une aide inestimable en plus de rendre mon travail plus agréable. Merci en particulier à Indira Alvarez, Andreea Tamaian, Valérie Sirois-Delisle, Michelle Lonergan, Eva Monson, Raymonde Lemieux, Joaquin Poundja, Andrea Ashbaugh et Christophe Herbert. Je veux également remercier mes collègues et amis de l'université de Montréal qui m'ont apporté soutien, une oreille attentive et de précieux conseils.

Je suis également reconnaissante envers les organismes subventionnaires, le fond de recherche du Québec -en santé et L'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.

Enfin, je tiens à remercier mes parents et amis pour m'avoir appuyé dans cette entreprise peu commune qu'est le doctorat. Merci à ma mère pour m'avoir transmis son amour de la connaissance, merci à mon frère et à son œil scientifique rigoureux pour ses suggestions et conseils. Et finalement, merci à Nicolas, qui plus que tout autre crois en moi.

Avant-propos

Les souvenirs les plus vivides et les plus durables des individus portent souvent le sceau d'une émotion intense. En effet, bien que l'on dise aussi que la mémoire est une faculté qui oublie, il semble que lorsque nous sommes en proie à une vive émotion, qu'elle soit positive ou négative, il y ait bien peu de chance qu'un souvenir soit oublié. C'est pourquoi la plupart des gens ont un souvenir précis de l'endroit où ils étaient et de ce qu'ils faisaient, par exemple, lors du 11 septembre 2001. Cette faculté de garder un souvenir vivide et durable des événements marquants et émotionnels de nos vies représente un avantage évolutionnaire qui nous permet de fuir ce qui est dangereux pour nous et de rechercher ce qui est bénéfique. La consolidation est le processus mnésique permettant le stockage des souvenirs en mémoire à long terme. Cette dernière peut être modulée par plusieurs substances endogènes (par exemple les hormones et neurohormones de stress) ou exogènes (ex. agents pharmacologiques), qui peuvent soit la faciliter ou encore l'entraver. D'autre part, il semblerait également que les souvenirs une fois enregistrés, peuvent être modifiés et re-stockés lorsqu'ils sont réactivés : ils sont *reconsolidés*. Par ailleurs, de récentes études ont démontré que ce processus de reconsolidation serait lui aussi influencé par des événements endogènes ou exogènes.

Dans cette thèse doctorale, il est question de l'effet du propranolol (un agent amnésique) lors de la consolidation et de la reconsolidation de stimuli émotionnels chez des sujets sains et également de son effet sur des souvenirs traumatiques implicites déjà bien consolidés dans une population de sujets souffrant de trouble de stress post-traumatique.

Chapitre I : Contexte théorique

1. Historique et typologie de la mémoire à long terme

La mémoire représente la capacité qu'ont les organismes à acquérir et à conserver un ensemble de connaissances ou d'informations qui pourront être utilisées ultérieurement (Bachelier, 2005). La majorité des auteurs s'entendent pour définir la mémoire comme étant multi-systémique, les différents systèmes mnésiques se distinguant par le type d'information qu'ils traitent et par leur fonctionnement (Squire 2004). Dès le début du 20^{ème} siècle, des observations révélant l'existence de systèmes de mémoire multiples ont eu lieu. Clarapède décrit le cas d'une femme atteinte d'amnésie rétrograde, elle ne reconnaît ni les infirmières ni les docteurs qui s'occupaient pourtant d'elle depuis 5 ans, mais elle connaît le chemin jusqu'à la salle de bain. De surcroît, après avoir serré la main du D^r Clarapède, qui y avait caché une épingle, elle hésita à lui resserrer la main le lendemain bien qu'elle ne le reconnut pas et qu'elle ne se souvenait pas de l'événement (Eustache, Desgranges, & Messerli, 1996). Ainsi, les observations de Clarapède illustrent la distinction entre ce qui sera plus tard nommé la mémoire explicite et la mémoire implicite (Graf & Schacter, 1985; Schacter, 1987) aussi appelé mémoire déclarative et mémoire non déclarative (Cohen & Squire, 1980; Squire & Zola-Morgan, 1988). La mémoire explicite se caractérise par le rappel conscient, verbalisable et délibéré d'informations qui se manifeste par des actes de rappel et de reconnaissance. Son bon fonctionnement dépend, entre autres, de l'intégrité du lobe temporal médian (squire 2004). La mémoire explicite peut ensuite être divisée en mémoire sémantique, la mémoire des faits et connaissances sur le monde, et en mémoire épisodique, la mémoire des événements dans un contexte particulier (Tulving, 1972, 1987). Pour sa part, la mémoire implicite est inconsciemment rappelée et fait référence à la facilitation ou au changement dans la performance à un test attribuable aux informations acquises lors des expériences précédentes.

Cette distinction entre mémoire explicite et mémoire implicite s'est élaborée à partir des patients amnésiques qui arrivaient néanmoins à apprendre des tâches procédurales normalement, par exemple, lire dans un miroir (Cohen & Squire, 1980) ou dessiner une image en se guidant avec un miroir (Milner, Corkin, & Teuber, 1968). Un type de mémoire non déclarative, le conditionnement classique, dépend de l'activité de l'amygdale où ce type d'apprentissage semble être stocké (Davis, 1992; LeDoux, 1998). Par ailleurs, l'amygdale est également en mesure de moduler la force des souvenirs déclaratifs ou non déclaratifs stockés au sein des autres systèmes mnésiques (Squire, 2004). Un modèle taxonomique qui inclut les différentes propositions et qui s'insère à l'intérieur d'un cadre neurobiologique a été élaboré (Squire, 1987, 2004) (Figure 1).

Ces systèmes de mémoire multiples opèrent indépendamment et en parallèle pour soutenir les comportements (Squire, 2004). Ainsi, elles se complètent et interagissent entre elles permettant à un même événement d'avoir un contenu à la fois déclaratif et non déclaratif. Squire (2004) illustre ce phénomène en donnant comme exemple « se faire renverser par un chien à l'enfance ». Cet événement aversif peut amener la création d'un souvenir de l'événement vécu (mémoire déclarative) en plus d'amener une peur durable des chiens (mémoire non déclarative). D'autre part, Lewis (1979) a également souligné que les souvenirs existent sous une forme active ou inactive. La forme inactive représente les souvenirs qui sont déjà consolidés, mais qui ne sont pas utilisés. En revanche, les souvenirs sous forme active représentent soit de l'information nouvellement acquise ou de l'information déjà bien consolidée qui est récupérée.

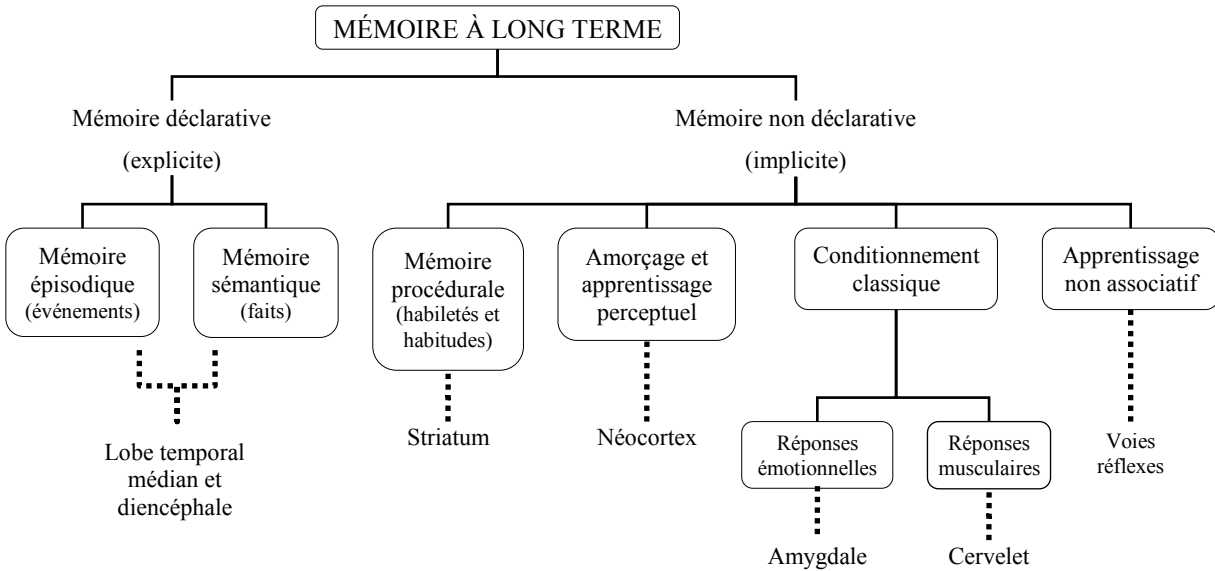


Figure 1. Taxonomie de la mémoire à long terme et structures cérébrales impliquées (adapté de Squire, 2004)

2. Consolidation mnésique

2.1. Définition de la consolidation

L'idée selon laquelle une trace mnésique nouvellement formée est initialement fragile et labile et qu'elle devient progressivement ancrée sous une forme plus stable au cours du temps a été évoquée il y a plus d'un siècle par Müller et Pilzecker (1900) qui furent les premiers à proposer le terme « consolidation » pour parler de ce phénomène. En effet, ils ont démontré que la présentation de stimuli distractifs nuisait au rappel d'informations récemment acquises (effet qu'ils nommèrent « interférence rétroactive »). Cependant, ils ont observé que s'ils attendaient quelques heures avant de présenter le second apprentissage, le premier était alors préservé.

Aujourd'hui, le terme « consolidation » est utilisé pour décrire des processus distincts, mais interreliés. Un premier usage du terme consolidation concerne le transfert au cours du temps de la représentation mnésique d'un souvenir d'une aire du cerveau à une autre (consolidation systémique). Ainsi, le modèle standard propose que le stockage et la réactivation des souvenirs déclaratifs transitent par le lobe temporal interne avant d'être dirigés vers les multiples régions du néocortex (Squire & Alvarez, 1995). Ce processus de consolidation est lent, la consolidation serait complétée en 2 à 3 ans chez Graham et Hodges (1997) et jusqu'à 10 ans chez Reed et Squire (1998). Par la suite, les interconnexions représentant le souvenir sont réputées permanentes et indépendantes du lobe temporal interne. Le modèle standard a cependant été critiqué, car il ne permettait pas de prendre en compte l'effet de la récupération des informations sur la mémoire à long terme. Un modèle alternatif de la consolidation a donc été proposé, le modèle des traces multiples (Moscovitch & Nadel, 1998; Nadel & Moscovitch, 1997). Selon cette théorie, le lobe temporal interne a un rôle permanent plutôt que temporaire dans le stockage et la récupération de certains types d'informations en mémoire déclarative et spatiale. Ainsi, il intervient au moment de la formation initiale de la trace mnésique, mais également chaque fois que celle-ci est réactivée. La réactivation de la trace amène la création d'une nouvelle trace qui sera à son tour consolidée par l'hippocampe et insérée au sein d'un réseau étendu et distribué. Avec le passage du temps, si un souvenir n'est pas réactivé, il est alors plus susceptible d'être oublié. Cependant, un souvenir qui aura été réactivé plusieurs fois, bénéficiera de la création de traces mnésiques multiples dans le lobe temporal interne et le néocortex et sera donc plus facilement accessible et plus résistant à l'oubli.

Le terme consolidation est également employé pour décrire les événements cellulaires et moléculaires au sein du neurone et de la synapse qui permettent de stabiliser la trace mnésique et de la transférer de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (Davis & Squire, 1984; DeZazzo & Tully, 1995; McGaugh, 2000). Suite à ce transfert en mémoire à long terme, la trace mnésique est dite « consolidée » et est réputée plus résistante aux événements exogènes (ex : stimuli distractifs, toxine, lésions, électrochocs, hypothermie, agents pharmacologiques, etc.) qui pouvaient la corrompre lorsqu'elle n'était encore que nouvellement acquise. Contrairement à la consolidation systémique, cette consolidation synaptique est rapide (McGaugh, 1966, 2000). Elle se produit à l'intérieur d'une fenêtre temporelle précise et est réputée complète quelques heures suite à l'acquisition du souvenir (environ 6 heures chez le rat) (Izquierdo & Medina, 1997). Si on introduit des manipulations expérimentales durant cette période où la trace mnésique est dans un état labile (avant que la trace ne soit pleinement consolidée), le souvenir nouvellement formé est susceptible d'être modulé par un agent amnésique ou inversement par un agent qui rehausse la mémoire (Cahill & McGaugh, 1998; McGaugh, 2000). Le stockage des informations en mémoire à long terme s'effectue en étape et implique une cascade moléculaire, l'expression de gènes et finalement la synthèse de protéines (Izquierdo & Medina, 1997; Kandel, 2001). Ainsi, dans plusieurs études, la synthèse de protéines au sein des synapses suggère que ce phénomène est à la base de la consolidation des informations en mémoire à long terme (Freeman, Rose, & Scholey, 1995; Izquierdo & Medina, 1997). De cette manière, un agent modulateur peut agir directement sur la synthèse de protéines ou encore sur les processus en amont (McGaugh, 2000).

2.2. Influence de l'émotion sur la mémoire

Les souvenirs ayant une composante émotionnelle sont durables et vivides (Ochsner, 2000). Ce phénomène représente un avantage évolutif en ce sens qu'il permet aux êtres vivants de reconnaître les éléments dans l'environnement qu'il est préférable de rechercher ou, au contraire, d'éviter (Tully & Bolshakov, 2010). Un exemple renversant de l'influence de l'émotion sur la mémoire est le phénomène des souvenirs flashes (flashbulb memory) (Brown & Kulik, 1977; Lanciano, Curci, & Semin, 2010). Face à un événement public marquant, les individus peuvent développer un souvenir vif et détaillé des circonstances entourant la réception de la nouvelle. Ainsi, plusieurs personnes ont un souvenir précis de l'endroit où elles étaient et de ce qu'elles faisaient, par exemple, le matin du 11 septembre 2001. Si les individus n'avaient pas été sur le coup de l'émotion, ce souvenir n'aurait pas été aussi bien consolidé, car il n'aurait pas pu être modulé à la hausse par les hormones et neurohormones de stress (McGaugh, 2004). En effet, la modulation de la consolidation réfère à la manière dont la force de la représentation mnésique d'un souvenir dans une aire du cerveau est modulée (rehaussée ou atténuée) de façon endogène par une autre aire cérébrale ou par l'influence de neuromodulateurs (ex : neurotransmetteurs, hormones) suite à un apprentissage (Cahill & McGaugh, 1996; Gold & Greenough, 2001; McGaugh, 2004). Ainsi, le rehaussement de la mémoire déclarative par l'émotion est, entre autres, sous-tendu par l'influence de l'amygdale sur le système mnésique du lobe temporal médian (Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2005; McIntyre et al., 2005). L'amygdale ne semble toutefois pas être le lieu de stockage de la mémoire déclarative rehaussée, elle tiendrait principalement un rôle de modulateur sur l'activité de l'hippocampe (LeDoux, 1998; McGaugh, Cahill, & Roozendaal, 1996; Packard & Teather, 1998). Chez l'animal, il a également été démontré que l'activation de l'amygdale favoriserait

la plasticité synaptique de l'hippocampe (potentialisation à long terme) et, en conséquence, le processus de consolidation mnésique (McIntyre et al., 2005). Chez l'humain, on a démontré que l'activation de l'amygdale lors de l'encodage d'images, telle que révélée par une tomographie par émission de positron, corrèle avec le rappel différé des images émotionnelles, mais pas des neutres. En outre, les images émotionnelles ont été mieux rappelées que les images neutres (Hamann, Ely, Grafton, & Kilts, 1999). Par ailleurs, les résultats ont également montré que l'augmentation de l'activité de l'hippocampe corrélait avec une augmentation de l'activité de l'amygdale, suggérant une interdépendance entre les deux structures. Cette interdépendance entre l'amygdale et l'hippocampe lors l'acquisition et du stockage d'un souvenir émotionnel a été relevée par plusieurs auteurs (LaBar & Cabeza, 2006; Phelps, 2004; Richardson, Strange, & Dolan, 2004). Dans leur étude, Richardson et ses collègues (2004) ont étudié l'impact d'une pathologie de l'hippocampe ou de l'amygdale gauche sur une tâche de mémoire verbale. Les participants ont encodé les mots (neutres ou émotionnels) alors qu'ils étaient dans un scanner (i.e., imagerie par résonance magnétique fonctionnelle; IRMf). La sévérité de la pathologie de l'hippocampe prédit la performance en reconnaissance pour les mots neutres et émotionnels. Cependant, la sévérité des pathologies de l'amygdale prédit uniquement la performance pour la reconnaissance des mots émotionnels. Par ailleurs, au moment de l'encodage, l'activité de l'hippocampe pour les mots émotionnels qui furent ultérieurement rappelés avec succès, est corrélée avec l'intensité de la pathologie de l'amygdale. Enfin, l'activité de l'amygdale (pour les mots émotionnels rappelés avec succès) est corrélée avec la sévérité de la pathologie hippocampique.

D'autre part, les données animales et chez l'humain ont démontré que les souvenirs émotionnels sont également fortement consolidés en mémoire à long terme grâce aux

hormones et neurohormones de stress (Lupien & McEwen, 1997; McGaugh, 2004; McGaugh & Roozendaal, 2002; Strange & Dolan, 2004). L'effet de ces neuromodulateurs est crucial dans les premières minutes de la consolidation et est lié au degré d'alerte, à l'anxiété ou au stress (Cahill & McGaugh, 1996). Ainsi, l'action de la noradrénaline et son implication dans la mémoire émotionnelle ont été largement étudiées (McIntyre, Hatfield, & McGaugh, 2002; Segal & Cahill, 2009). Chez les rats, l'administration d'une dose modérée de noradrénaline peu de temps après un entraînement résulte en une meilleure rétention de l'information (LaLumiere, Buen, & McGaugh, 2003; Liang, Hu, & Chang, 1996). L'effet facilitateur de la noradrénaline sur la mémoire a d'ailleurs été associé à l'activation des récepteurs β -adrénergique du noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) (Fanselow & LeDoux, 1999; Ferry & McGaugh, 1999; McGaugh, 2004). Par exemple, Ferry et McGaugh (1999) ont démontré que l'administration du clenbuterol, un agent pharmacologique agoniste des récepteurs β_2 -adrénergique, au sein du BLA augmente la rétention pour une tâche d'évitement passif chez les rats.

Finalement, tel que mentionné précédemment, l'amygdale semble être le lieu de stockage d'un autre type de mémoire, le conditionnement de peur (Fanselow & LeDoux, 1999; LeDoux, 1998; McGaugh et al., 1996; Rodrigues, Schafe, & LeDoux, 2004). Dans le conditionnement de peur, le sujet apprend à craindre un stimulus (le stimulus conditionné; SC) qui était au départ perçu comme étant inoffensif, car il prédit maintenant l'occurrence d'un événement aversif (le stimulus inconditionné; SI). Chez l'humain, on peut mesurer le conditionnement de peur par la réponse électrodermale et par le réflexe de sursaut (clignement des yeux) (en anglais « startle reflex ») (Orr & Roth, 2000; Phillips & LeDoux, 1992). Les études chez les humains tout comme celles chez les animaux, ont démontré qu'une lésion à

l'amygdale altère l'acquisition du conditionnement de peur et la potentialisation du réflexe de sursaut (Bechara et al., 1995; Peper, Karcher, Wohlfarth, Reinshagen, & LeDoux, 2001). Toutefois, on observe que les patients qui ont une lésion à l'amygdale peuvent néanmoins verbaliser la contingence entre le SC et le SI, démontrant que leur mémoire déclarative est restée intacte.

2.3. Altération de la consolidation mnésique à l'aide du propranolol

Tel que mentionné plus haut, l'administration d'un agent amnésique avant la consolidation d'un souvenir empêche le stockage de l'information en mémoire à long terme (McGaugh, 2000). Ainsi, alors qu'il est possible de faciliter la consolidation mnésique en augmentant la noradrénaline au sein de l'amygdale (Ferry & McGaugh, 1999; Introini-Collison, Castellano, & McGaugh, 1994) à l'inverse, l'injection de propranolol au sein de l'amygdale amène une altération de la consolidation (Gallagher, Kapp, Frysinger, & Rapp, 1980; Introini-Collison et al., 1994; McGaugh, 2004). Plus spécifiquement, le propranolol est un β -bloquant adrénergique non sélectif (c'est-à-dire qu'il a une affinité pour les récepteurs β_1 et β_2) et est normalement utilisé dans le traitement de l'hypertension (Hoffman, 2001). Lorsqu'administrée oralement, cette molécule liposoluble traverse dans une large mesure la barrière hémato-encéphalique; elle est donc susceptible de produire des effets centraux (van Stegeren, Everaerd, Cahill, McGaugh, & Gooren, 1998). L'effet du propranolol sur la mémoire serait attribuable à son blocage des récepteurs β -adrénergiques couplés aux protéines G liées à l'activation de adényl cyclase (AC). En bloquant le récepteur β , le propranolol empêche l'AC de déclencher la cascade moléculaire des seconds messagers commençant par l'adénosine

monophosphate cyclique (AMPc) qui a son tour stimule la protéine kinase A (PKA) qui, à son tour, active la « cAMP response element binding protein » (CREB) et ainsi de suite jusqu'à la synthèse de nouvelles protéines nécessaires à la consolidation de la mémoire à long terme (Ferry & McGaugh, 1999; Izquierdo & Medina, 1997; Przybylski, Roulet, & Sara, 1999; Tully & Bolshakov, 2010). Les premiers à avoir démontré que le propranolol administré au sein de l'amygdale diminue la consolidation, furent Gallagher, Kapp, Musty et Driscoll (1977) dans une tâche d'évitement passif chez le rat (un corolaire de la mémoire déclarative rehaussée par l'émotion chez l'humain). En outre, ils ont démontré que le propranolol est efficace lorsqu'il est injecté immédiatement après l'apprentissage, mais pas 6 heures après, c'est-à-dire que l'on observe l'effet amnésique du propranolol si l'administration a lieu à l'intérieur de la fenêtre temporelle de la consolidation. L'effet amnésique était également dépendant de la dose administrée, dans leur étude la dose la plus élevée était la plus efficace des trois doses. Par la suite, d'autres auteurs ont confirmé à leur tour la capacité du propranolol à nuire à la consolidation d'un apprentissage (Roosendaal, Castello, Vedana, Barsegyan, & McGaugh, 2008) ou encore à neutraliser l'effet de l'injection concurrente de noradrénaline (Liang, Juler, & McGaugh, 1986). Ainsi, le propranolol semble avoir l'habileté de diminuer l'activité de l'amygdale et probablement de diminuer l'interaction entre l'amygdale et l'hippocampe lors du stockage des informations.

2.3.1. Effet du propranolol sur la consolidation de stimuli émotionnels chez les humains

Cahill, Prins, Weber et McGaugh (1994) furent les premiers à démontrer la capacité du propranolol à réduire la consolidation d'un souvenir émotionnel chez des sujets sains. Dans cet

élégant protocole, un groupe de sujets ingéraient le propranolol et les sujets du groupe témoin ingéraient un placebo 1 heure avant d'être soumis à une tâche où on leur présentait une histoire sous forme de diaporama ayant soit une narration neutre, soit une narration émotionnelle (voir annexe I pour la version en français de l'histoire émotionnelle). Les deux versions narrées de l'histoire étaient identiques au départ (phase 1), puis, dans la phase 2, l'histoire différait, revêtant alors un caractère soit neutre, soit émotionnel. Finalement, lors de la phase 3, le contenu était à nouveau neutre dans les deux histoires. Une semaine après, les participants revenaient au laboratoire pour effectuer une tâche de mémoire surprise où ils devaient se rappeler de l'histoire entendue la semaine précédente. Les résultats ont tout d'abord révélé que chez les participants ayant reçu du placebo, l'histoire émotionnelle fut mieux rappelée que l'histoire neutre, tel que mesuré par un questionnaire à choix multiples. Ainsi, l'introduction d'éléments émotionnels a facilité la consolidation de l'histoire émotionnelle. Cependant, les individus ayant ingéré du propranolol ont obtenu un pourcentage de rappel similaire entre l'histoire émotionnelle et l'histoire neutre. Ces derniers n'ont pas pu bénéficier de l'effet facilitateur de l'émotion sur la consolidation mnésique et donc, ne se souvenaient pas aussi bien de la phase 2 (portion émotionnelle) que les participants ayant pris du placebo. En outre, les participants ont évalué, sur une échelle de 0 à 10, l'intensité de leur réaction émotionnelle subjective. Les résultats ont démontré que la prise de propranolol n'a pas eu d'impact sur l'évaluation de l'intensité émotionnelle des histoires. De ce fait, l'explication alternative, selon laquelle les individus ayant ingéré le propranolol se remémoraient moins bien l'histoire émotionnelle parce qu'au moment de l'encodage leurs émotions auraient été « engourdies », semble peu probable. En outre, une étude a évalué la réponse psychophysiological à l'histoire émotionnelle de Cahill et al. (1994). Les auteurs ont trouvé

que le rythme cardiaque des participants diminue lors de la phase émotionnelle par rapport aux deux phases neutres (van Stegeren, Everaerd, & Gooren, 2002). Ceci est consistant avec le fait que lorsqu'un individu porte attention à un stimulus, son rythme cardiaque diminue (Bradley, 2009). Cependant, à ce jour, aucune étude n'a évalué si le propranolol aurait un impact sur ses réponses psychophysiologiques lors de l'écoute de l'histoire émotionnelle.

Par ailleurs, il semble que ce soit le blocage des récepteurs β -adrénergiques du système nerveux central plutôt que du système nerveux périphérique qui serait responsable de l'effet amnésique du propranolol. En effet, van Stegeren et ses collègues (1998) ont comparé le propranolol à un β -bloquant adrénergique ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, le nadolol. Leur étude a démontré que seul le propranolol arrive à diminuer le rappel de l'histoire émotionnelle une semaine plus tard. De surcroît, l'effet amnésique du propranolol chez l'humain semble être attribuable au blocage des récepteurs β -adrénergiques de l'amygdale. En effet, des études en neuroimagerie fonctionnelle ont démontré que le propranolol réduit l'activité normale de l'amygdale lors de l'encodage de stimuli émotionnels (Strange & Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005). D'autre part, une étude a testé le rappel de l'histoire émotionnelle chez des patients ayant une lésion bilatérale de l'amygdale (Adolphs, Cahill, Schul, & Babinsky, 1997). Le déficit mnésique des patients cérébrésés touchait principalement la phase émotionnelle de l'histoire et était similaire, quoique plus marqué, au déficit mnésique attribuable au propranolol observé chez les sujets de l'étude de Cahill et al. (1994).

Dans un autre ordre d'idée, il a été démontré que les β -bloquants peuvent affecter la mémoire émotionnelle des personnes âgées hypertensives qui prennent ces médicaments

quotidiennement (Nielson & Jensen, 1994). Lors de l'encodage de mots, on a induit une activation physiologique modérée (*arousal*) chez les participants en leur demandant de serrer un dynamomètre avec leur main afin d'induire une tension musculaire. Les jeunes participants, les participants âgés sans antihypertenseur et les participants âgés prenant des antihypertenseurs non- β -bloquants virent leurs performances augmentées par l'induction de cette activation, alors que la mémoire des participants prenant des β -bloquants ne fut pas rehaussée par cette procédure.

Les résultats de l'étude de Cahill et al. (1994) avec l'histoire émotionnelle furent répliqués à plusieurs reprises chez des participants sains (Maheu, Jooper, Beaulieu, & Lupien, 2004; Reist, Duffy, Fujimoto, & Cahill, 2001; van Stegeren et al., 1998) et également avec d'autres types de matériel émotionnel tels que des photos (van Stegeren et al., 2005) ou des listes de mots (Strange & Dolan, 2004). Soulignons que ces protocoles ont dû être adaptés pour les humains. En effet, chez les animaux, le propranolol est injecté soit directement à l'aide d'une canule dans une région cérébrale spécifique ou de façon systémique (ex. injection péritonéale), et ce, immédiatement après l'entraînement. Dans les études chez l'humain, le propranolol est administré oralement 60 à 90 minutes avant la présentation des stimuli de manière à ce qu'il soit actif lors de la fenêtre temporelle de la consolidation.

2.3.2. Effet du propranolol sur la consolidation d'un événement traumatique

Des études sur des populations cliniques de personnes exposées à un événement traumatique ont démontré que le traitement en prophylaxie avec le propranolol dans les heures

suisant le trauma pourrait empêcher, ou du moins atténuer, le développement du trouble de stress post-traumatique (TSPT). Pitman et al. (2002) ont mené un essai clinique randomisé se déroulant dans les urgences d'hôpitaux où le propranolol (40 mg) ou un placebo était administré dans les 6 premières heures suivant le trauma et ensuite pendant 10 jours. Un mois suite au trauma, ce traitement a permis de réduire les symptômes de TSPT, cependant les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Ensuite, 3 mois après la fin du traitement, les sujets ont participé à une séance d'écoute dirigée du récit de leur trauma alors que des mesures psychophysiologiques enregistraient leurs réactions (rythme cardiaque, conductance galvanique, muscle facial frontalis et corrugateur) (*script-driven imagery*). Aucun des sujets ayant pris le propranolol n'a montré une activation psychophysiologique compatible avec un TSPT comparativement à 43% chez les sujets ayant pris le placebo. Ensuite, l'équipe du Dr Pitman a conduit un second essai clinique randomisé en utilisant une dose plus élevée de propranolol (120 mg deux fois par jour pendant 19 jours, la première dose étant administrée 4 à 12 heures suivant l'événement traumatique) (Hoge et al., 2012). Les résultats ont révélé qu'à 1 mois et à 3 mois post-trauma le groupe propranolol et le groupe placebo ont des scores similaires à une échelle diagnostique de TSPT. Cependant, 5 semaines suivant le trauma, les résultats ont révélé que la réactivité physiologique, lors de l'écoute du récit traumatique des individus qui ont bien respecté le traitement avec le propranolol (c.-à-d. qui n'ont pas sauté de dose) était significativement moins élevée que la réactivité du groupe placebo. Une autre étude, recrutant des sujets dans les urgences des hôpitaux, a démontré que le propranolol (40 mg), pris sur une période de 2 semaines et dont la première dose est administrée 2 à 20 heures suivant le trauma, peut réduire, 2 mois plus tard, la sévérité des symptômes auto-rapportés de TSPT comparativement à un groupe contrôle qui n'a reçu aucun traitement (Vaiva et al.,

2003). Les résultats aux échelles de symptômes du TSPT et aux mesures psychophysiologiques de ces études suggèrent que la mémoire implicite de l'événement (conditionnement de peur) fut altérée par la prise du propranolol. Toutefois, le type d'intervention proposé dans ces études, bien que prometteur, amène son lot d'obstacles. En effet, il faut intervenir très rapidement, dans les premières heures suivant le trauma. D'autre part, Hoge et al. (2012) ont souligné que convaincre des personnes, se présentant à l'urgence d'un hôpital, de prendre un médicament, pour un trouble qu'ils n'ont pas encore développé, se révèle être d'une grande difficulté. Malgré leurs efforts soutenus, ils n'ont réussi qu'à recruter 2% des personnes ayant été exposées à un événement traumatique. En outre, pour les personnes souffrant déjà d'un trouble de stress post-traumatique, un traitement visant à altérer la consolidation d'un nouveau souvenir n'apparaît pas approprié. D'autres avenues apparaissent donc nécessaires pour modifier la force d'un souvenir traumatique déjà bien consolidé.

3. Théorie de la reconsolidation

3.1. Historique et démonstrations expérimentales

La théorie classique de la consolidation mnésique stipule qu'une fois le processus de consolidation terminé, les interconnexions qui représentent le souvenir sont réputées permanentes. Ainsi, si nous tentons d'effectuer des modifications à la trace mnésique plusieurs heures ou plusieurs journées suite à son acquisition, celle-ci est beaucoup plus résistante à l'interférence (McGaugh, 1966, 2000). Néanmoins, certaines données expérimentales ne

peuvent pas être expliquées avec la théorie classique de la consolidation. En effet, plusieurs indices nous permettent de constater que même après leur consolidation, les souvenirs apparaissent toujours labiles et malléables suivant leur réactivation. Dès 1968, des chercheurs ont démontré que non seulement la consolidation d'un conditionnement de peur peut être altérée par des électrochocs, mais également sa reconsolidation (Misanin, Miller, & Lewis, 1968). Ils ont appelé le dernier phénomène « cue-dependant amnesia ». Dans un premier temps, pour que les rats acquièrent le conditionnement de peur, un son (le SC) a été apparié à une décharge électrique sur les pattes (le SI). Immédiatement après la décharge électrique, le premier groupe de rats a reçu des électrochocs au cerveau, de manière à bloquer la consolidation du conditionnement de peur, alors que les autres groupes n'ont rien reçu. Vingt-quatre heures plus tard, le groupe de rats ayant reçu les électrochocs présentait une amnésie rétrograde (les rats ne montraient pas de signes de peur à leur retour dans la cage où ils avaient reçu la décharge électrique) alors que chez les autres groupes de rats, il n'y avait pas eu d'oubli. Ensuite, la mémoire du second groupe de rats a été réactivée par une nouvelle écoute du son, puis on leur a administré des électrochocs. Pour sa part, le premier groupe de rats n'a pas été exposé au son ou à des électrochocs. Finalement, dans le troisième groupe de rats, des électrochocs furent administrés, mais sans exposition au son. Une autre période de 24 heures s'est écoulée et la mémoire des rats fut à nouveau évaluée. Le premier groupe montrait toujours de l'amnésie, mais plus étonnant encore, maintenant le deuxième groupe de rats souffrait également d'une amnésie rétrograde. Finalement, la mémoire du troisième groupe était restée intacte. Ces auteurs furent donc les premiers à démontrer que si un souvenir déjà bien consolidé est réactivé, il est à nouveau sensible aux traitements amnésiques. Les auteurs conclurent que la condition déterminante pour entraîner une amnésie avec des électrochocs est

que la trace mnésique soit dans un « état de changement » au moment de l'administration des électrochocs. Plus tard, Lewis (1979) soulignera que les souvenirs peuvent être dans un état « actif » ou dans un état « inactif » et spécifie que c'est lorsque le souvenir est dans un état actif que les agents modulateurs peuvent avoir un effet sur ce dernier. À la même époque, les travaux de Loftus sur la mémoire humaine démontraient que, lors de leur rappel, les souvenirs peuvent être modifiés par l'ajout de nouvelle information (Loftus, 1981). D'autre part, dès 1973, des agents pharmacologiques ont aussi démontré leur efficacité à moduler la reconsolidation (Gordon & Spear, 1973). Ainsi, chez le rat, la strychnine (un agent favorisant la mémoire), administré après la réactivation d'un conditionnement de peur arrive à en fortifier la trace mnésique. Par la suite, d'autres agents ont démontré leur efficacité à moduler la trace mnésique lorsqu'elle est réactivée, par exemple le glucose et le fructose facilitent la mémoire d'une tâche d'évitement passif (Horne, Rodriguez, Wright, & Padilla, 1997; Rodriguez, Horne, & Padilla, 1999).

Plusieurs décennies après les travaux de Misanin et al. (1968) et de Gordon et Spear (1973), des auteurs ont ravivé l'idée que l'on puisse modifier les souvenirs suite à leur réactivation (Nader, Schafe, & LeDoux, 2000a, 2000b; Przybyslawski et al., 1999; Przybyslawski & Sara, 1997; Sara, 2000a). Ils ont proposé la théorie de la reconsolidation qui suggère que chaque fois qu'un souvenir est réactivé, celui-ci est à nouveau dans un état labile (susceptible aux modifications) qui requiert de nouveaux événements moléculaires pour être restabilisé en mémoire à long terme (Debiec & LeDoux, 2006; Nader et al., 2000a; Sara, 2000a). Par ailleurs, la reconsolidation semble possible uniquement lorsque les souvenirs sont directement réactivés (Debiec, Doyere, Nader, & LeDoux, 2006). Ceci permet d'expliquer pourquoi chaque fois qu'un souvenir est réactivé, ce n'est pas l'ensemble de la structure

associative de la mémoire qui est altéré. Un peu avant les travaux de Nader et LeDoux, l'équipe de Sara (Przybylski et al., 1999) ont été les premiers à démontrer, chez les rongeurs, l'efficacité du propranolol administré au moment de la réactivation (par une administration systémique péritonéale) à altérer la reconsolidation d'une tâche appétitive dans un labyrinthe. Les rats chez qui on a réactivé la mémoire et administré du propranolol ont montré de l'amnésie (ont commis beaucoup plus d'erreurs dans le labyrinthe) comparativement aux rats qui ont reçu du propranolol, mais sans réactivation de leur mémoire. Les résultats ont également montré que le propranolol pouvait atténuer les souvenirs même s'il était administré 2 heures à la suite de la réactivation. Cependant, il n'était plus efficace s'il était administré 5 heures après, révélant la fenêtre de temps où le propranolol peut altérer la reconsolidation. En outre, les auteurs ont démontré que le propranolol est efficace pour altérer la reconsolidation d'un souvenir aversif lors d'une tâche d'évitement passif.

À la même époque, Nader et al. (2000a) ont organisé et élaboré la théorie moderne de la reconsolidation. Ils ont démontré, dans une série d'expérimentations chez le rat, qu'un conditionnement auditif de peur déjà bien consolidé peut être modifié suite à la réactivation de sa trace mnésique. Dans une première expérience, ils ont inoculé une peur conditionnée aux rongeurs en associant un son à une décharge électrique. Vingt-quatre heures plus tard, ils ont réactivé la mémoire des rats en leur présentant à nouveau le stimulus conditionné (le son), mais sans décharge électrique. Immédiatement après, ils ont injecté bilatéralement au niveau de l'amygdale un véhicule (liquide céphalo-rachidien artificiel) au groupe contrôle et au groupe expérimental, ils ont injecté soit une faible dose ou une forte dose d'anisomyine (un antibiotique inhibiteur de synthèse protéinique). Les injections furent effectuées au niveau du noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) qui, comme nous l'avons mentionné plus haut, est le

lieu de stockage du conditionnement de peur (Fanselow & LeDoux, 1999; LeDoux, 1998; Rodrigues et al., 2004). Puis, 24 heures après cette intervention, la mémoire des rats fut testée en les exposant à nouveau au son. Les rats ayant reçu la forte dose d'anisomycine figeaient significativement moins longtemps à l'écoute du son par rapport à ceux ayant reçu une faible dose ou ayant reçu le véhicule. Par la suite, les auteurs ont procédé à une nouvelle expérimentation, mais cette fois-ci, ils n'ont pas procédé à la réactivation de la mémoire avant d'administrer l'anisomycine ou le placebo. Le lendemain, lorsqu'on a évalué la mémoire des rats, les deux groupes figeaient de façon équivalente à l'écoute du son, révélant l'intégrité de la trace mnésique du conditionnement de peur. Ceci souligne l'importance de la réactivation du souvenir pour permettre à l'agent amnésique d'exercer son effet. De plus, dans une autre expérimentation, ils ont laissé s'écouler une période de 14 jours entre l'acquisition du souvenir et la réactivation de ce souvenir. L'administration de l'anisomycine a réussi à atténuer le souvenir du conditionnement de peur, démontrant du même coup que l'anisomycine n'a pas fait que bloquer une phase plus tardive de la consolidation lors de la première expérience. En addition, les auteurs ont aussi mis en lumière que la reconsolidation, tout comme la consolidation, s'effectue à l'intérieur d'une fenêtre d'opportunité temporelle spécifique. En effet, lors d'une autre expérimentation, l'anisomycine administrée 6 heures après la réactivation n'est pas parvenue à réduire significativement le souvenir du conditionnement de peur tel que mesuré par le temps d'immobilisation. En outre, les auteurs soulignent que la théorie classique de la consolidation échoue à expliquer le phénomène de la labilité d'un souvenir à la suite de sa réactivation. En effet, ils font valoir que selon la théorie classique, le blocage de la synthèse protéique devrait bloquer le nouvel apprentissage, dans ce cas-ci, l'échec du stimulus conditionné à prédire le stimulus inconditionné lors de la réactivation. Le

blochage protéique devrait donc bloquer l'extinction et maintenir le souvenir du groupe expérimental comparativement au groupe placebo. Pourtant, ce traitement a eu l'effet opposé, il a atténué le souvenir plutôt que de le rendre plus fort (Nader et al., 2000a). Par ailleurs, leur étude est très importante, car le mode d'administration du traitement pharmacologique n'était pas une injection systémique (pouvant affecter l'ensemble du cerveau ou le corps), comme dans l'étude de Przybylski et al. (1999), mais un lieu spécifique du cerveau, le BLA, qui est connu comme étant le lieu de stockage du conditionnement de peur (Davis, 1992; LeDoux, 1998). Cette étude a également permis de viser un mécanisme cellulaire mnésique précis, la synthèse protéique.

Depuis que la théorie de la reconsolidation a été ravivée, plusieurs agents pharmacologiques ont démontré leur efficacité à modifier différents types de souvenir après leur réactivation (ex : conditionnement de peur, mémoire spatiale, reconnaissance d'objet, etc.) (pour une revue voir Besnard, Caboche, & Laroche, 2012). Par ailleurs, plusieurs études chez les animaux ont démontré l'efficacité du propranolol à atténuer les souvenirs (Abrari, Rashidy-Pour, Semnani, & Fathollahi, 2008; Debiec & LeDoux, 2004; Muravieva & Alberini, 2010; Rodriguez-Romaguera, Sotres-Bayon, Mueller, & Quirk, 2009).

De plus, même les plus fervents défenseurs de la théorie de la consolidation admettent qu'à l'occasion, des transformations peuvent avoir lieu au sein des souvenirs au moment de leur réactivation et peuvent même parfois entraîner des déficits mnésiques (Atsak et al., 2012; Power, Berlau, McGaugh, & Steward, 2006; Prado-Alcala et al., 2006). Toutefois, ils fournissent une explication différente au phénomène, ils suggèrent qu'il ne s'agirait pas d'un déficit de reconsolidation, mais qu'il s'agirait plutôt d'une difficulté à récupérer la trace

mnésique. Ironiquement, tel que le relève Dudai (2004) cette critique a déjà été adressée à la théorie de la consolidation, à savoir que les agents amnésiques ne bloquaient pas le stockage des informations, mais la récupération des informations (DeVietti & Hopfer, 1974; Miller, Ott, Berk, & Springer, 1974; Quartermain, McEwen, & Azmitia, 1970). En somme, le problème à savoir si l'amnésie est un déficit de stockage de l'information ou de récupération de l'information n'est toujours pas résolu à l'heure actuelle et concerne à la fois la théorie de la consolidation et de la reconsolidation (Miller & Matzel, 2000; Nader, 2003).

3.2. Reconsolidation chez les sujets humains et son blocage à l'aide du propranolol

Les premiers à avoir démontré le phénomène de la reconsolidation chez les humains furent Walker, Brakefield, Hobson et Stickgold (2003) avec une tâche procédurale motrice. Les participants ont appris une séquence motrice simple qu'ils devaient taper avec leurs doigts (ex. 4-1-3-2). Puis 24 heures plus tard, un premier groupe de sujets ont réactivé la trace en pratiquant la séquence avant d'apprendre une deuxième séquence immédiatement après (ex. 2-3-1-4). Le second groupe a appris la deuxième séquence, mais sans avoir re-pratiquer la première séquence auparavant. Le troisième jour, lorsqu'on a testé leur performance pour la première séquence, le premier groupe a vu sa performance diminuer comparativement au groupe qui ne l'avait pas réactivée. Cette étude a démontré que la réactivation du souvenir de la première séquence, au jour 2, a réussi à la déstabiliser suffisamment pour que l'apprentissage d'une deuxième séquence vienne interférer avec sa reconsolidation.

En ce qui a trait aux souvenirs émotionnels, au plan anatomique, il semble que l'amygdale et l'hippocampe soient impliqués dans leur récupération et que l'activité noradrénergique intervienne dans leur rappel et leur reconsolidation (Dolcos et al., 2005; Schwabe, Nader, Wolf, Beaudry, & Pruessner, 2012; Smith, Stephan, Rugg, & Dolan, 2006; Sterpenich et al., 2006; Strange & Dolan, 2004). Ainsi, chez les humains on a démontré que le propranolol peut nuire à la reconsolidation des souvenirs déclaratifs émotionnels (Kroes, Strange, & Dolan, 2010; Schwabe et al., 2012) et aux souvenirs émotionnels implicites (Brunet et al., 2008; Brunet et al., 2011; Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009; Soeter & Kindt, 2010, 2011, 2012). Toutefois, tout comme dans les études portant sur le blocage de la consolidation, pour qu'il soit actif au moment de la fenêtre d'opportunité de la reconsolidation, dans la plupart des études, le propranolol fut administré oralement environ 60 à 90 minutes avant la réactivation. Par exemple, dans leur étude, Kroes et al. (2010) ont démontré que le propranolol administré 90 minutes avant le rappel (qui servait aussi de réactivation) d'une liste de mots émotionnels et neutres apprise le jour précédant, nuisait à la récupération des mots émotionnels uniquement. En outre, le lendemain, alors que le rappel était effectué sans médication, les participants ayant reçu le propranolol la veille démontraient toujours la même difficulté à se rappeler les mots émotionnels par rapport aux participants ayant reçu le placebo. Ainsi, ceci suggère que le propranolol est parvenu à altérer la reconsolidation de ses mots émotionnels. D'autres auteurs ont démontré l'efficacité du propranolol à atténuer la reconsolidation d'images émotionnelles chez les humains (Schwabe et al., 2012). Le jour suivant le visionnement d'images ayant un contenu émotionnel ou neutre, du placebo ou du propranolol fut administré à des participants sains 70 minutes avant la réactivation des images (à l'aide d'un rappel effectué mentalement). Les groupes ayant reçu du placebo avec ou sans

réactivation montraient une nette facilitation mnésique pour les images émotionnelles. À l'opposé, chez le groupe ayant reçu du propranolol et dont on a réactivé la mémoire, les mots émotionnels et les mots neutres ont obtenu le même taux de rappel. De plus, la réactivation de la mémoire apparaît essentielle dans ce résultat. En effet, dans le groupe ayant reçu le propranolol, mais sans réactivation de la mémoire, le rappel des mots émotionnels était toujours bien supérieur au rappel des mots neutres.

Le propranolol a également démontré son efficacité à nuire à la reconsolidation d'un conditionnement de peur. Dans leur étude, Kindt et al. (2009) ont tout d'abord inoculé un conditionnement de peur chez leurs participants (ils ont pairé des photos d'araignées à une décharge électrique au niveau des poignets). Le jour suivant, ils ont administré aux participants, du placebo ou du propranolol et au sein des participants ayant reçu le propranolol, le souvenir du conditionnement fut réactivé dans un groupe et non réactivé dans l'autre (présentation du SC). Vingt-quatre heures plus tard, les sujets à qui l'on a administré le propranolol conjointement à la réactivation de leur mémoire ont vu leur réflexe de sursaut complètement éliminé (*fear-potentiated startle*). De plus, la procédure de restauration du conditionnement de peur (*fear reinstatement*) a échoué à rétablir le réflexe de sursaut, démontrant la robustesse de l'effet. Toutefois, dans le groupe qui a reçu du propranolol, mais où le souvenir n'a pas été réactivé ainsi que dans le groupe placebo, le souvenir du conditionnement de peur n'a pas été atténué et la procédure de restauration est parvenue facilement à rétablir la réaction de sursaut. Soulignons cependant qu'aucun des groupes n'a oublié la contingence entre le SC et le SI, c'est-à-dire que tous savaient que l'image d'araignée prédisait le choc (mémoire déclarative). Cependant, il y avait une quantité minimale d'information à retenir en mémoire déclarative et le contenu du souvenir était très saillant. Par

la suite, la même équipe de chercheurs a reconduit le même protocole, mais en y ajoutant un suivi à un mois (Soeter & Kindt, 2010). Ils ont répliqué les résultats de leur première étude en plus de démontrer que l'altération de la mémoire implicite est maintenue jusqu'à un mois à la suite du blocage de la reconsolidation. Puis, dans une autre étude, ils ont également démontré que le blocage de la reconsolidation avec le propranolol empêche le phénomène de généralisation de la réponse conditionnée comparativement au placebo ou à une procédure d'extinction (Soeter & Kindt, 2011). Ainsi, ces études démontrent que le propranolol arrive à abolir la reconsolidation de la mémoire implicite (réflexe de sursaut) d'un conditionnement de peur.

L'effet du blocage de la reconsolidation à l'aide du propranolol fut également testé chez des populations cliniques. L'équipe du professeur Brunet (Brunet et al., 2008) a administré une dose de propranolol ou de placebo à des personnes souffrant d'un trouble de stress post-traumatique (TSPT) chronique après les avoir soumis à une procédure de réactivation de leur souvenir traumatique. La réactivation consistait en l'écriture du compte rendu de leur trauma. Une semaine plus tard, bien que l'administration d'une dose unique de propranolol (vs un placebo) ne soit pas parvenue à diminuer significativement les symptômes de TSPT, on a observé une diminution statistiquement significative de la réactivité psychophysiological des participants lors de l'écoute du récit de leur événement traumatique (réponse galvanique, électromyogramme facial et rythme cardiaque). Ces mesures sont reconnues comme des mesures d'activation physiologique liées au TSPT (Orr, Metzger, & Pitman, 2002). À ce jour, cette étude est la seule à avoir testé le blocage de la reconsolidation à l'aide du propranolol (vs placebo) chez des sujets souffrant de TSPT tout en recueillant des mesures de mémoire implicite. Par la suite, l'équipe du D^r Brunet a voulu savoir si l'on

parviendrait à diminuer significativement les symptômes de TSPT en augmentant le nombre de séances de réactivation (Brunet et al., 2011). Pour se faire, on a conduit un essai ouvert où les sujets participaient à 6 séances de réactivation (à une semaine d'intervalle) et recevaient du propranolol 60 minutes avant la réactivation de leur trauma. Les résultats ont démontré qu'il y a une diminution significative des symptômes de TSPT entre le début et la fin du traitement et cet effet bénéfique se maintient même 4 mois après la fin du traitement.

Toutefois, certains auteurs étudiant la reconsolidation chez les humains critiquent les devis expérimentaux utilisant un agent pharmacologique pour étudier le phénomène (Schiller & Phelps, 2011). En effet, ces auteurs mentionnent qu'une administration orale avant la réactivation des souvenirs fait en sorte que ce n'est pas le processus de reconsolidation qui est altéré car la médication est active au moment de la récupération de l'information et, qu'ainsi, d'autres processus mnésiques peuvent être impliqués. Ils mentionnent qu'idéalement l'administration de l'agent amnésique devrait se faire après la réactivation pour éviter d'altérer la récupération des informations.

4. Effet du propranolol en fonction du type de matériel étudié

Des études démontrent que certains types d'information sont mieux consolidés que d'autres en mémoire à long terme. Ainsi, chez les humains, il semble que les informations plus centrales d'une histoire émotionnelle soient plus facilement rappelées que les détails plus périphériques (Burke, Heuer, & Reisberg, 1992; Cahill & van Stegeren, 2003). Par ailleurs, il a également été objectivé que l'amygdale favorise la consolidation des éléments centraux

émotionnels par rapport aux éléments centraux neutres (Adolphs, Denburg, & Tranel, 2001). Cependant, peu de connaissances sont acquises quant aux types d'informations qui sont le mieux consolidées et reconsolidées. Nous en savons également peu sur les types d'informations sur lesquelles le propranolol peut avoir le plus d'impact au moment de la consolidation et de la reconsolidation. En effet, on note des inconsistances quant à l'impact du propranolol dans les études chez l'animal. Certains auteurs ont trouvé que le propranolol peut bloquer la consolidation d'une tâche d'évitement passif chez le rats (Gallagher et al., 1997; LaLumiere, Nguyen, & McGaugh, 2004; Okamura et al., 2011), alors que d'autres ont trouvé qu'il peut l'atténuer mais sans la bloquer significativement (Telegdy, Tiricz, & Adamik, 2005). Des auteurs ont également démontré que le propranolol peut bloquer la consolidation du souvenir du labyrinthe de Morris (Cahill, Pham, & Setlow, 2000), tandis que d'autres montrent que cet effet est inconsistant et uniquement obtenu avec une forte dose (Row & Dohanich, 2008). Enfin, des auteurs ont trouvé que le propranolol arrive à atténuer la consolidation d'une tâche de reconnaissance d'objet (Conversi, Cruciani, Accoto, & Cabib, 2014) alors que d'autres trouvent un effet d'atténuation qui ne se maintient pas dans le temps (Dornelles et al., 2007).

En ce qui concerne l'effet du propranolol sur la reconsolidation, nous avons également quelques éléments de réponses provenant des études chez l'animal qui démontrent que cet agent amnésique peut bloquer la reconsolidation d'un conditionnement de peur (Abrari et al., 2008; Debiec & LeDoux, 2004, 2006; Muravieva & Alberini, 2010; Rodriguez-Romaguera et al. 2009) ou encore la reconsolidation d'un souvenir lié à une récompense (Diergaarde, Schoffeleer, & De Vries, 2006). Cependant, pour d'autres types de mémoire les résultats ne sont pas toujours constants. Par exemple, certains auteurs démontrent que le propranolol arrive

à atténuer l'évitement passif, (Przybyslawski et al., 1999) alors que d'autres auteurs n'arrivent pas à répliquer ces résultats (Muravieva & Alberini, 2010). D'autre part, certains chercheurs n'ont pas trouvé d'effet significatif du propranolol sur la reconsolidation d'un conditionnement contextuel (Gazarini, Stern, Carobrez, & Bertoglio, 2013) ou sur la reconsolidation d'une tâche de reconnaissance d'objet (Maroun & Akirav, 2008), deux tâches peu émotionnelles.

Dans les études chez les sujets sains, on observe également un manque de consistance au niveau de l'effet du propranolol en fonction du type d'information étudié et en fonction des différents devis expérimentaux employés. Ainsi, certains auteurs ont trouvé que l'effet du propranolol sur la consolidation des éléments centraux et périphériques d'une histoire émotionnelle n'est pas le même chez les hommes et chez les femmes (Cahill & van Stegeren, 2003). Par ailleurs, dans leur devis expérimental de conditionnement de peur, Grillon, Cordova, Morgan, Charney et Davis (2004) ont démontré que le propranolol est efficace pour bloquer la consolidation d'un conditionnement de peur contextuelle (contextual fear conditioning), mais pas le conditionnement de peur indicée (cued fear conditioning) tel que démontré par la mesure de la réponse galvanique. Ensuite, dans les études sur la reconsolidation certains auteurs ont démontré que lors d'un conditionnement de peur le propranolol arrive à abolir le réflexe de sursaut, mais pas la réponse galvanique ni la contingence entre le SC et le SI (mémoire déclarative) (Kindt et al., 2009; Soeter & Kindt, 2010, 2011, 2012). Par ailleurs, dans une étude où l'échantillon était composé exclusivement d'hommes le propranolol n'a pas réussi à diminuer le rappel d'une liste de mots neutres ou émotionnels (Tollenaar, Elzinga, Spinhoven, & Everaerd, 2009). Toutefois, soulignons qu'au sein de cette étude, plusieurs tests de mémoire, d'attention, ainsi que des questionnaires auto-rapportés furent administrés et ont ainsi pu nuire à l'effet de reconsolidation en amenant de

l'interférence. Ainsi, à ce jour, il nous reste encore beaucoup à connaître sur les types d'information en mémoire qui peuvent être atténués avec le propranolol chez l'humain, lors de la consolidation, mais également lors de la reconsolidation.

5. Le trouble de stress post-traumatique comme pathologie de la mémoire

Tel que discuté plus haut, l'émotion permet de faciliter la consolidation d'une trace mnésique. Cependant, un aspect négatif de cette faculté est qu'un souvenir émotionnel trop saillant peut alors favoriser le développement de psychopathologie tel que le trouble de stress post-traumatique, les phobies, etc. (Pitman, 1989; Pitman & Delahanty, 2005). Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) se développe à la suite de l'exposition à un événement traumatique où l'individu a été exposé à une situation où son intégrité physique ou celle d'autrui fut menacée ou atteinte (American Psychiatric Association, 2013). Ainsi, dans ce trouble, on observe un phénomène où la mémoire épisodique de l'événement est très vivide et facilement accessible et se manifeste par les symptômes d'intrusion et de flashback (Pitman, 1989). En plus, l'individu aura acquis un conditionnement de peur (Bremner et al., 1995; Charney, Deutch, Krystal, Southwick, & Davis, 1993; Rauch, Shin, & Phelps, 2006) qui se manifeste par des symptômes tels que de la détresse intense ou prolongée suite à l'exposition aux indices rappelant le trauma ou encore de l'hypervigilance. En somme, à la fois la mémoire explicite et la mémoire implicite sont exacerbées par l'événement émotionnel vécu et réalisent un tableau d'hypermnésie. Plusieurs facteurs de risques de développement ou de maintien du TSPT ont été mis en lumière (Brewin, Andrews, & Valentine, 2000; Ozer, Best, Lipsey, & Weiss, 2003). Parmi eux, on retrouve comme facteur de développement la détresse

péritraumatique, c'est-à-dire la détresse émotionnelle vécue pendant et immédiatement après l'événement traumatique (American Psychiatric Association., 2000; Brunet et al., 2001; Ozer et al., 2003). Les réactions péritraumatiques incluent d'une part le sentiment de menace à sa vie, d'autre part une activation physiologique intense (par ex., battements cardiaques élevés) et finalement des émotions négatives intenses telles que la peur (Fikretoglu et al., 2006). À ce jour, la détresse péritraumatique est le facteur de risque du développement du TSPT le plus important (Thomas, Saumier, & Brunet, 2012). L'activité sympathique péritraumatique a été identifiée comme un des processus qui renforcent la consolidation des souvenirs traumatiques (McCleery & Harvey, 2004), entre autres, par la libération d'hormone de stress, dont la noradrénaline (Tully & Bolshakov, 2010) et par une augmentation de l'activité de l'amygdale (LeDoux, 2000). De plus, le maintien du TSPT pourrait être expliqué en partie avec la théorie de la reconsolidation. En effet, à plusieurs occasions, les individus repensent à leur événement traumatique en termes d'émotion négative intense (ex. peur, horreur, colère, culpabilité ou honte) (McCleery & Harvey, 2004). Ainsi, lorsqu'ils réactivent le souvenir de leur événement traumatique, ils permettent à la trace mnésique d'être sans cesse fortifiée. Par ailleurs, il semble que la réactivation du souvenir sous l'effet de la noradrénaline ait un rôle important à jouer dans le maintien du TSPT. En effet, dans une étude chez l'animal comme modèle du TSPT, l'isoproterenol, un agoniste β -adrénergique fut administré dans le noyau latéral de l'amygdale après la réactivation du souvenir d'un conditionnement de peur déjà bien consolidé. Quarante-huit heures plus tard, les rats à qui l'on a injecté de l'isoproterenol figeaient davantage à l'écoute du son comparativement à ceux ayant reçu une solution saline (Debiec, Bush, & LeDoux, 2011). Leur mémoire avait été fortifiée grâce à l'action d'une grande dose de noradrénaline lors de sa réactivation. Enfin, soulignons que les séquelles

psychologiques engendrées par les événements traumatiques représentent un des plus importants problèmes de santé publique sur le globe. Au Canada seulement, plus d'un demi-million de personnes souffrent couramment de trouble de stress post-traumatique (Stein, Walker, Hazen, & Forde, 1997). De plus, la prévalence à vie du TSPT est estimée entre 6,8% et 9,2% dans la population nord-américaine (Kessler et al., 2005; Van Ameringen, Mancini, Patterson, & Boyle, 2008). En somme, l'altération de la reconsolidation des souvenirs pourrait s'avérer une avenue thérapeutique prometteuse dans le traitement du TSPT, puisqu'un tel traitement pourrait atténuer la force de souvenirs déjà consolidés.

6. Problématiques et objectifs

6.1. Objectif général

La théorie de la reconsolidation a permis d'expliquer plusieurs résultats que la théorie de la consolidation traditionnelle n'arrivait pas à expliquer. Par ailleurs, en démontrant que les souvenirs peuvent être modifiés au moment de leur réactivation, cette théorie offre une avenue de traitement très intéressante pour des psychopathologies ayant comme étiologie un souvenir aversif intense. D'autre part, le propranolol, un β -bloquant noradrénergique, a montré à plusieurs reprises son efficacité à atténuer la consolidation et la reconsolidation de souvenirs émotionnels chez plusieurs espèces d'animaux et également chez l'humain. Le propranolol est donc un candidat idéal pour étudier le processus de reconsolidation et son blocage chez l'humain.

6.2. Problématique et objectifs : études chez les sujets sains (articles 1 et 2)

À ce jour, aucune étude chez l'humain n'a tenté de bloquer la consolidation et la reconsolidation dans le cadre d'un même protocole. Par ailleurs, la reconsolidation des souvenirs chez les sujets sains a souvent été démontrée avec des stimuli très simples tels que des listes de mots ou des images. D'autre part, chez l'humain, l'efficacité du propranolol en fonction de son moment d'administration (avant l'encodage et la réactivation des souvenirs ou immédiatement après) est toujours méconnue. Ainsi, nous avons répliqué le devis de recherche de Cahill et al. (1994) au sein d'un essai contrôlé à double insu chez des sujets sains où l'on a testé l'efficacité du propranolol à atténuer la consolidation d'une histoire émotionnelle, mais également sa reconsolidation. Nous avons donc d'abord mené une première étude où le propranolol fut administré immédiatement après l'encodage ou la réactivation de l'histoire et une deuxième étude où la médication fut administrée 60 à 75 minutes avant. Lors de l'écoute de l'histoire sur diapositives narrées, nous avons aussi recueilli des mesures psychophysiologiques (voir annexe II) pour vérifier si le propranolol administré avant l'encodage avait un effet sur l'activation physiologique des participants. Nous nous attendions à ce que le propranolol (vs le placebo) réussisse à atténuer la consolidation et la reconsolidation de l'histoire émotionnelle.

Pour le deuxième article, nous avons vérifié si l'effet du propranolol était similaire sur les différents types d'information contenus dans l'histoire émotionnelle. Nous avons émis l'hypothèse que lors de la consolidation et lors de la reconsolidation, le propranolol exercerait préférentiellement son effet amnésique sur les informations à la fois centrales et émotionnelles de l'histoire par rapport aux informations périphériques ou neutres.

6.3. Problématique et objectifs de l'étude chez les sujets souffrant de trouble de stress post-traumatique (article 3)

Nous avons également voulu tester l'efficacité du blocage de la reconsolidation avec le propranolol avec des stimuli plus écologiques chez une population clinique. Ainsi, dans la troisième étude, nous avons vérifié si un traitement avec le propranolol peut diminuer la force des souvenirs traumatiques de patients souffrant de trouble de stress post-traumatique. Dans cette étude, le type de mémoire visée était la mémoire implicite telle que mesurée par la réactivité psychophysiological des participants lors de l'écoute du compte rendu de leur événement traumatique (voir annexe II). Nous nous attendions à ce que les participants ayant reçu le propranolol réagissent moins au compte rendu de leur trauma comparativement aux participants qui ont reçu du placebo. Voir l'annexe VI pour un résumé du devis de cette étude.

Chapitre II: Partie expérimentale

Article 1: Consolidation and Reconsolidation Are Impaired By Pre But Not Post *Per Os* Propranolol Administration

Émilie Thomas^{1,2}, Daniel Saumier^{1,3},
Jacques Tremblay^{1,3}, & Alain Brunet^{1,3,4}

¹*Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Canada.*

²*Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada.*

³*Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada.*

⁴*Department of Neurology and Neurosurgery, and Integrated Program in
Neurosciences, McGill University, Montreal, Canada.*

ABSTRACT

Propranolol administered immediately after learning or after recall reliably impairs the consolidation or the reconsolidation of a memory in animals, but less reliably so in humans. Since reconsolidation has been proposed as a treatment for mental disorders that have at their core an emotional memory, it is desirable to understand how to achieve reliable memory impairment in humans. We hypothesized that since humans receive propranolol *per os* (i.e., taken orally), unlike animals, this introduces a delay before propranolol can exert its memory impairment effects. As a means to test this, in a double-blind placebo-controlled set of two experiments, we examined the capacity of propranolol to impair consolidation and reconsolidation as a function of timing of oral ingestion in healthy subjects. In experiment 1, ($n = 36$), propranolol administered immediately after learning/recall failed to impair the consolidation/reconsolidation of a standardized emotional story compared to the placebo. In experiment 2 ($n = 51$), propranolol given 60-75 minutes before learning/recall successfully impaired memory consolidation/reconsolidation respectively. It is possible to achieve reliable memory impairment in humans if propranolol is given before learning ($d = 0.71$) or before recall ($d = 0.69$), but not after.

Keywords: Reconsolidation, propranolol, emotion, memory, memory impairment

INTRODUCTION

Emotional events lead to the creation of long-lasting and vivid memories. This evolutionary asset allows us to better recognize important cues in our environment (Tully & Bolshakov, 2010). However, emotional memories can also underlie disorders such as post-traumatic stress (PTSD) (Pitman, 1989). Therefore, understanding how emotional memories are formed and maintained may provide new insight for the treatment of mental disorders that have at their core a strong emotional memory (Brunet, Poudja, et al., 2011).

It is well established that newly formed memories remain in a labile state for a few hours after encoding as they consolidate from short-term to long-term memory storage through a time-dependent process called consolidation (McGaugh, 2000). Similarly, it has been recently discovered that consolidated memories that are reactivated undergo a process that recapitulates, at least in part, the process of consolidation, hence the term *reconsolidation* (Nader, Schafe, & LeDoux, 2000; Sara, 2000). Thus, consolidation and reconsolidation both involve a time-dependent cascade of molecular events (Alberini, 2005; Cheval et al., 2012; Dudai & Eisenberg, 2004) which can be interfered with behaviourally or pharmacologically to induce memory impairment (Besnard, Caboche, & Laroche, 2012).

One way of reliably impairing memory in animals involves giving an injection of an amnesic agent, such as the beta-blocker propranolol, intraperitoneally or centrally immediately (a) after new learning, i.e. to impair consolidation (e.g. Liang, Juler, & McGaugh, 1986; Roozendaal, Castello, Vedana, Barsegyan, & McGaugh, 2008) or (b) immediately after reactivating previously consolidated memories, i.e. to impair reconsolidation (Przybylski, Roulet, & Sara, 1999). These post-encoding and post-retrieval administrations represent the classical approach to memory impairment since it allows the encoding and retrieval to remain

intact but solely blocks the consolidation or reconsolidation phases (Nader et al., 2000; Rodrigues, Schafe, & LeDoux, 2004). In humans, post-encoding (i.e., after new learning) and post-retrieval (i.e., after recall) propranolol *per os* (i.e., taken orally) has not reliably lead to memory impairment (for failures to replicate see Miller, Altemus, Debiec, LeDoux, & Phelps, Unpublished in Schiller & Phelps, 2011; van Stegeren, Everaerd, & Gooren, 2002). These findings are problematic and require an explanation especially considering the potential of reconsolidation to serve as a novel treatment in psychiatry for trauma-related disorders and addiction (Brunet et al., 2008; Lee, Gardner, Butler, & Everitt, 2009). However, according to a recent meta-analysis *pre-encoding* and *pre-retrieval* propranolol reliably lead to memory impairment (for a review see Lonergan, Olivera-Figueroa, Pitman, & Brunet, 2013). This latter finding of high clinical relevance is however often dismissed as pre-retrieval propranolol (rather than post-retrieval) does not meet the criteria for it to be called *reconsolidation* as defined by a classical approach to memory impairment (e.g. Schiller & Phelps, 2011).

Exploring the classical approach, we conducted a first experiment using the paradigm developed by Cahill, Prins, Weber et McGaugh (1994) and gave post-encoding or post-retrieval propranolol to healthy subjects as a means to impair consolidation and reconsolidation, respectively, of an emotional story. Based on consolidation and reconsolidation theories (McGaugh, 2000; Nader et al., 2000; Sara, 2000) we hypothesized that, compared to placebo, post-encoding and post-retrieval propranolol would selectively impair memory for the emotional components of the story compared to the neutral ones, in a double-blind trial. We performed a second experiment using the same methodology but we abandoned the classical approach, and instead gave propranolol prior to the encoding and retrieval processes. In each experiment, three experimental groups were used. The first group

received placebo at both consolidation and reconsolidation phases (henceforth called the control group). The second group received propranolol at the time of memory consolidation and placebo at the time of reconsolidation, in order to impair consolidation only (consolidation impairment group). Finally, the third group received placebo during the consolidation phase and propranolol during the reconsolidation phase in order to impair reconsolidation only (reconsolidation impairment group).

MATERIAL AND METHODS: EXPERIMENT 1

The studies were approved by the Douglas Mental Health University Institute Research Ethics Board and by Health Canada. Participants were recruited through advertisement in Montreal universities. They gave written informed consent and received a modest financial compensation (80\$ CAD) for participation.

Subjects

Participants included 20 men and 16 women (of whom 8 were taking hormonal contraception) who were either English-speakers or French-speakers. Average age was 31.31 years old ($SD = 11.21$; range 18-59 years) and the average years of education was 16.12 ($SD = 3.20$). Four participants dropped out between week 1 and 2 and one participant (from the placebo group) was excluded upon reporting medication-related side effects.

Inclusion and exclusion criteria

Participants underwent a medical evaluation (by Dr Tremblay) to ensure that they can safely receive propranolol. The inclusion criteria included: (a) being healthy and (b) aged between 18

and 65 years old. The exclusion criteria included: (a) resting systolic blood pressure <100 mmHg; (b) asthma, bronchitis, emphysema, heart failure, heart block, cardiac arrhythmias, or insulin-requiring diabetes, hyperthyroidism; (c) previous adverse reaction to a β -blocker; (d) current use of a β -blocker; (e) use of a medication that could adversely interact with propranolol; (f) pregnancy or breast feeding; (g) drug use or taking psychotropic medication; (h) current or past psychiatric disorders (Sheehan et al., 1998).

Material

Emotional story paradigm

The emotional story paradigm has been described elsewhere (Cahill & McGaugh, 1995; Cahill et al., 1994). It consists of a slideshow of 11 slides divided into 3 phases. The first (slides 1-4) and the third phases (slides 9-11) are composed of neutral elements, while the second phase (slides 5-8) is composed of a moderately emotional content. Each slide is presented for 20 seconds along with a short narrative. The English narratives were translated into French. The story begins with the mother taking her son to visit his father's workplace. In the second part, the boy is hit by a motor vehicle while crossing the street and he is rushed to the hospital to have his severed legs reattached. Finally, the story ends with the mother leaving the hospital to pick up her other child at pre-school.

Emotional reaction measures

In order to verify if the emotional story truly elicited an emotional response, as claimed, psychophysiological measures were recorded while participants were first presented the slideshow. It included the mean heart rate, the peak skin conductance, the peak left

corrugator (frowning facial muscle) and the peak left frontalis (facial muscle that lift the eyebrows). A computer controlled the slideshow presentation as well as the storage of physiological signals and a LabLincV apparatus (Coulbourn Instruments) recorded the measures.

Heart rate should decrease slightly while attending to emotional material compared to neutral material as a result of participants paying more attention (orienting response) (Bradley, 2009). On the other hand, skin conductance and facial muscles activity should increase as a consequence of the aversive emotional arousal (Lang, Greenwald, Bradley, & Hamm, 1993). The measurements of psychophysiological response of the participants of both experiments were combine for our analysis. Results of this investigation are presented in the preamble of the Results section.

Experimental procedures

Participants reported three times to the laboratory, with a one-week interval between each visit. To prevent participants from actively remembering the slideshow before the memory test, they were told that the purpose of the study was to verify the effect of propranolol on attention. Participants were subsequently debriefed as to the actual goal of the study. See Table 1 for a summary of the study design.

Week 1: encoding of the story. Following the medical exam, eligible participants were randomized in a double-blind manner to one of the three experimental groups, using a block design (Fleiss, 1986) with a block size of 6. The control group received a placebo (PL) at both week 1 and week 2. The group in whom we attempted to impair consolidation received post-encoding propranolol (PR) at week 1 and a placebo at week 2. The group in whom the

reconsolidation phase was targeted received a placebo at week 1 and post-retrieval propranolol at week 2. Before starting the slideshow presentation, each participant listened to a short relaxation script. They then watched the emotional story presented on a computer screen with electrodes attached to them to measure their psychophysiological response to the story. Following the slideshow, they assessed its subjective emotional intensity with the phrase completion scale. Immediately after, they were taken to the medical room where the nurse administered them an oral dose of propranolol 0.67 mg per kg (rounded up to the nearest ten) or placebo. They remained under medical observation for 1 hour with their vital signs (heart rate and blood pressure monitored at baseline, 30 and 60 minutes after drug administration). These data served as a reliability check to ensure that propranolol was properly metabolized.

Week 2: Assessment of consolidation. A week after the first visit, participants returned to the laboratory and their memory of the story was assessed using a free recall test and a computerized multiple-choice recognition questionnaire (76 questions with 4 choices). Immediately after the memory assessments, subjects were administered propranolol (to impair memory reconsolidation) or placebo according to their group assignment.

Week 3: Assessment of reconsolidation. One week after the reactivation session, participants were asked to provide a free recall of the story, followed by the computerized multiple-choice recognition questionnaire. No medication was given on that day.

Data analysis plan

Impairment of consolidation and reconsolidation were verified with a 3 (groups) x 2 (time) repeated measures ANOVA with the number of slides recalled (free recall) as the dependent variable. Afterwards, the multiple choice questionnaire performance was analysed

with a repeated measures ANOVA groups (3) x story phases (2) x time (2). The story phases were divided into emotional and neutral (the latter being the mean between story phase 1 and phase 3). Conducting the analyses using the three phases separately did not change the results (unreported). To further analyze the effect, independent-samples *t*-tests were performed to determine which group remembered the emotional and neutral phases better. The criterion for significance was $p < .05$, two sided test. No correction for multiple-testing was applied.

MATERIAL AND METHODS: EXPERIMENT 2

Subjects

Participants included 17 men and 34 women (of whom 13 were taking a hormonal contraception) who did not participate in study 1 and who were either English-speakers or French-speakers. The average age was 24.55 years old ($SD = 7.64$; range 18-55 years) and the average years of education was 15.74 ($SD = 2.28$). Four participants dropped out between week 1 and 2.

Experimental procedures

Experiment 2 protocol design is identical to that of Experiment 1 in all aspects, with the exception of the timing of the medication administration. In this experiment, unlike in Experiment 1 where participants received propranolol immediately after encoding or retrieval, participants were administered propranolol or placebo 60-75 minutes before viewing the slideshow at week 1 and 60-75 minutes before story reactivation/recall at week 2. Thus, the propranolol had reached its peak plasma concentration, and presumably the central nervous system, at the moment of the experimental manipulations (Hoffman, 2001).

RESULTS

Preliminary analyses: Effect of propranolol on the cardiovascular system

The decrease in heart rate in beats per minute (BPM) and systolic blood pressure (mmHg) 60 minutes after capsule intake indicated that propranolol was being adequately metabolized (data pooled from both experiments 1 and 2) : a decrease of 8 BPM was observed at the first visit in the propranolol group compared to a decrease of 2 BPM for the placebo group, $t(92) = 3.52, p < .001$. Similar results were obtained at the second visit with a decrease of 12 BPM in the propranolol group compared to a decrease of 4 BPM in the placebo group, $t(89) = 3.81, p < .0001$. Systolic blood pressure was also reduced at the first visit in the propranolol group compared to the placebo group, $t(92) = 2.19, p < .031$. Systolic blood pressure was similarly reduced, albeit to a lesser extent during the second visit, $t(89) = 1.63, p = .10$. On visit 1 and 2, the propranolol decreased heart rate and blood pressure to an extent similar to what others have reported (Cahill et al., 1994; Marino et al., 1987; van Stegeren et al., 2002), suggesting that participants were metabolizing the drug.

Psychophysiological reactions to the emotional story

As expected, a decrease in heart rate was observed for the middle phase of the story, suggesting that participants were paying more attention to it and, hence, that this phase was emotional ($F[2, 136] = 4.58, p < .012$) (pooled data from experiments 1 and 2). Heart rate was significantly reduced for the emotional phase compared to neutral phase 1 ($p < .007$) and neutral phase 3 ($p < .016$) while the two neutral phases were not significantly different from each other ($p = .99$) according to Bonferroni multiple comparison tests. As expected, the group

receiving propranolol had the lowest heart rate (for the three phases) compared to the two other groups, ($F[2, 68] = 17.19, p < .0001$, Tukey Post Hoc tests, $p < .0001$). Moreover, as predicted the emotional phase yielded psychophysiological reactions in the corrugator ($F[2, 180] = 14.75, p < .0001$) and frontalis ($F[2, 180] = 7.12, p < .001$) muscles, as well as in the skin conductance outcome measure ($F[2, 172] = 7.95, p < .001$). Bonferroni multiple comparisons revealed that the emotional phase induced significantly higher psychophysiological activity than the neutral phases 1 and 3 on all the measures ($p < .015$ to $p < .0001$) while the two neutral phases were not different from each other ($p = .053$ or higher). As shown in Figure 1, these results suggest that, as claimed by others (e.g., Cahill et al., 1994), the story successfully induced an emotional state in participants. Corroborating this finding, participants from all groups subjectively rated the story on the phrase completion scale as moderately emotional and no between-group difference was found on that measure ($F[2, 88] = 0.38, p = .71$).

Primary hypothesis: Experiment 1

Having verified that the dose of propranolol administered was indeed metabolized so as to have cardiovascular effects and having checked that the story was indeed emotional, we proceeded to test the main hypothesis of experiment 1 which was that post-encoding and post-retrieval propranolol administration would impair emotional memory consolidation and reconsolidation, compared to placebo, using a repeated-measures ANOVA 3(groups) x 2(time) on the free recall performance. This hypothesis was not supported. The analysis revealed that when propranolol is administered immediately after encoding and immediately after retrieval, no significant group ($F[2, 33] = 1.20, p = .31$) or time x group interaction ($F[2, 33] = 0.86, p =$

.43) could be found. However, a main (practice) effect for time was obtained, as memory recall improved from week 2 to 3 ($F[1, 33] = 23.89, p < .0001$).

The effect of post-encoding and post-retrieval propranolol administration encoding and immediately after retrieval on emotional memory was further examined with a 3(groups) x 2(phases) x 2(time) repeated measures ANOVA on the percent (%) correct answers from the multiple choice questionnaire. As expected, a main effect of story phase ($F[1, 33] = 57.42, p < 0.0001$) was found, with the emotional phase being better recalled than the neutral phase. A time (practice) effect was also highlighted ($F[1, 33] = 5.98, p < .02$), the amount of correct answers increasing from week 2 to 3. However, no significant time by group interaction, or a group difference ($F [2, 33] = 0.46, p = .63$) could be found.

Primary hypothesis: Experiment 2

Having found no effect for post-encoding or post-retrieval propranolol on consolidation and reconsolidation respectively in experiment 1, the hypothesis of experiment 2 was that *pre*-encoding and *pre*-retrieval propranolol would impair emotional memory consolidation and reconsolidation. This hypothesis was verified with a 3(groups) x 2(time) repeated-measures ANOVA, with the free recall performance as the dependent variable. A main effect of time ($F[1, 47] = 135.43, p < .0001$) and a main effect of experimental group were obtained ($F[2, 47] = 4.75, p < .013$). To determine which group has the best memory, a series of independent-samples t-tests were conducted. At week 2, the control group remembered significantly more slides ($M = 6.25, SEM = 0.62$) than the *pre*-encoding propranolol group ($M = 4.59, SEM = 0.46$) ($t[31] = 2.16, p < .04, d = 0.71$), and marginally

more slides than the pre-retrieval propranolol group ($M = 4.88$, $SEM = 0.33$) ($t[31] = 1.97$, $p = .057$, $d = 0.66$). The pre-encoding and the pre-retrieval propranolol groups were not significantly different from each other, ($t[32] = -0.52$, $p = .61$). At week 3 (reconsolidation results), the control group still showed the best memory ($M = 8.88$, $SEM = 0.40$) compared to the pre-encoding propranolol group ($M = 6.71$, $SEM = 0.55$) ($t[31] = 3.15$, $p < .004$, $d = 0.97$) and remembered also more slides than the pre-retrieval propranolol group ($M = 7.59$, $SEM = 0.47$) ($t[31] = 2.08$, $p < .05$, $d = 0.69$). Recall performance across the pre-encoding and the pre-retrieval propranolol groups remained undifferentiated ($t[32] = -1.21$, $p = .23$). The results of Experiment 2 are displayed in Figure 2.

The effect of pre-encoding and pre-retrieval propranolol administration on emotional memory was further investigated with a 3(groups) x 2(phases) x 2(time) repeated measures ANOVA on the percent correct answers on the multiple choices questionnaire. Results showed a main effect of story phase ($F[1, 47] = 42.04$, $p < .0001$) and of time ($F[1, 47] = 23.04$, $p < .0001$). No interaction effect between story phase and time was found across groups. However, the analysis revealed a between-group effect ($F[2, 47] = 4.62$, $p < .015$), as shown in Figure 3. We then verified whether the experimental groups differed on the percentage of correct answers for the emotional phase or on the neutral phase inclusively. More specifically, at consolidation (week 2) the planned comparison showed that the control group obtained significantly more correct answers than the pre-encoding propranolol group for the emotional phase ($t[31] = 2.55$, $p < .02$, $d = 0.82$) but were not significantly different on the neutral phase ($t[31] = 1.81$, $p = .08$, $d = 0.61$). Also, their memory performance was not different from the pre-retrieval propranolol group's memory performance on the emotional ($t[31] = 1.42$, $p = .16$,

$d = 0.49$) and the neutral phase ($t[31] = 0.91, p = .37, d = 0.32$). The pre-encoding and the pre-retrieval propranolol groups' performances were not significantly different for the emotional phase ($t[32] = -1.43, p = .16, d = -0.48$) and the neutral phase ($t[32] = -0.98, p = .34, d = -0.33$). Furthermore, at reconsolidation, the control group still differed from the pre-encoding propranolol group for the emotional phase ($t[31] = 3.14, p < .004, d = 0.97$) but not for the neutral phase ($t[31] = 1.32, p = .20, d = 0.45$), in addition to being now statistically different from the pre-retrieval propranolol group on the emotional phase ($t[31] = 2.19, p < .04, d = 0.72$) but not on the neutral phase ($t[31] = 0.40, p = .70, d = 0.13$). Lastly, there were no significant differences between the pre-encoding and the pre-retrieval propranolol groups for the emotional phase ($t[32] = -1.30, p = .20, d = -0.44$), nor for the neutral phase ($t[32] = -1.02, p = .32, d = -0.35$).

DISCUSSION

The results of Experiment 1 revealed that, in humans, when propranolol is administered *per os* immediately after encoding or immediately after retrieval, as required by a classical approach to reconsolidation, alteration of emotional memory was not achieved. On the other hand, experiment 2 demonstrated that it is feasible to impair the consolidation of emotional memory when propranolol is given 60-75 minutes before memory acquisition and thus replicates (Cahill et al., 1994) results. Importantly, results also showed that it is possible to impair memory *reconsolidation* with propranolol if it is administered *per os* 60-75 minutes before memory reactivation. According to the classical approach, since propranolol was given before and not after memory retrieval, this effect 'must be explained by some process other than reconsolidation' (Schiller & Phelps, 2011). We consider that pre-retrieval propranolol in

humans is the best analog to post-retrieval propranolol as done in animals, i.e. using systemic injections or cannulas that deliver the drug to a specific brain area. As noted before (Brunet, Ashbaugh, et al., 2011), in animals, reconsolidation (i.e., the process leading to new protein synthesis) begins 3–10 min after memory reactivation (Monfils et al., 2009), and is about finished within 2hrs (Przybylski et al., 1999) to 6hrs (Nader et al., 2000). Considering that oral propranolol takes about 90 minutes to reach its peak bioavailability in human blood (Marino et al., 1987) and considering that only a fraction of the ingested drug will eventually cross the blood–brain barrier to be available to exert the necessary effect, protocols that use post-activation propranolol are vulnerable to yielding inconsistent or even negative results because not enough protein synthesis will have been blocked by the time propranolol reaches its full effect in the human brain. Although, we acknowledge that giving propranolol before encoding or retrieval adds a confounding factor as to its mechanism of action: one cannot discriminate between its effect on encoding from its effect on consolidation and between its effect on retrieval from its effect on reconsolidation. But for ethical considerations, the administration methods used in animals are impossible to apply in humans, leaving no other choice than opting for an oral administration. And our results have shown that the best moment to administer propranolol orally is before encoding or retrieval since it ties in the time window of propranolol (peak plasma concentration) with the time window of consolidation and reconsolidation. In addition, given that reconsolidation studies in animals have demonstrated that reconsolidation is completed faster than consolidation (Anokhin, Tiunova, & Rose, 2002; Languille et al., 2009) it appears pivotal to allow the amnesic agent to be active soon after reactivation.

On another note, the effect of phase found in both experiment 1 and 2 shows that the emotional story paradigm is working and that emotion has an enhancing effect on memory. Moreover, the different groups have shown the same physiological reactions while listening to the slideshow and they all reacted more to the emotional material compared to the neutral material. Thus, it is unlikely that the propranolol effect on memory is explained by a numbing effect of the medication at the time of encoding (or recall). In addition, the alternative hypothesis, raised in clinical population, that the results are explained by extinction is improbable. In the present investigation, since the experimental design involved episodic memory and not fear conditioning, the extinction mechanisms cannot be involved and thus are discarded as a possible explanation.

Future directions

Future research investigating pre-retrieval propranolol administration should consider verifying if a higher dose of propranolol could lead to a more potent reconsolidation effect since the amnesic agent's dose appear to be a contributing factor in success or failure to achieve reconsolidation (Bustos, Maldonado, & Molina, 2009). Finally, it would be important to remove the repeated testing effect (introduced by the multiple-choice questionnaire administered at two time points) from the memory reconsolidation results. A modified protocol could improve the study design if the testing of the consolidation blockade is performed with a free recall only at week 2 and the testing of the reconsolidation blockage is measured with the multiple-choice questionnaire at week 3 only.

In summary, beside the demonstration that the consolidation of emotional memory can be impaired by propranolol, the major finding of experiment 2 is that an already consolidated

emotional memory can be reduced with its controlled retrieval under the influence of pre-retrieval propranolol. This is very important because it paves the way for the reliable use of reconsolidation as a novel treatment for disorders that have as an etiological factor a very intense emotional memory.

References

- Alberini, C. M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends in Neuroscience*, 28(1), 51-56. doi: S0166-2236(04)00355-8 [pii]10.1016/j.tins.2004.11.001
- Anokhin, K. V., Tiunova, A. A., & Rose, S. P. (2002). Reminder effects - reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *The European Journal of Neuroscience*, 15(11), 1759-1765. doi: 2023 [pii]
- Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Progress in Neurobiology*, 99(1), 61-80. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.07.002
- Bradley, M. M. (2009). Natural selective attention: orienting and emotion. *Psychophysiology*, 46(1), 1-11. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00702.x
- Brunet, A., Ashbaugh, A. R., Saumier, D., Nelson, M., Pitman, R. K., Tremblay, J., . . . Birmes, P. (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. doi: S0022-3956(07)00092-1 [pii] 10.1016/j.jpsychires.2007.05.006
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., . . . Pitman, R. K. (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. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222f36000004714-201108000-00032 [pii]
- Bustos, S. G., Maldonado, H., & Molina, V. A. (2009). Disruptive effect of midazolam on fear memory reconsolidation: decisive influence of reactivation time span and memory age. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 446-457. doi: 10.1038/npp.2008.75npp200875 [pii]
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and Cognition*, 4(4), 410-421. doi: 10.1006/ccog.1995.1048
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702-704. doi: 10.1038/371702a0
- Cheval, H., Chagneau, C., Levasseur, G., Veyrac, A., Faucon-Biguot, N., Laroche, S., & Davis, S. (2012). Distinctive features of Egr transcription factor regulation and DNA binding activity in CA1 of the hippocampus in synaptic plasticity and consolidation and reconsolidation of fear memory. *Hippocampus*, 22(3), 631-642. doi: 10.1002/hipo.20926

- Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 44(1), 93-100. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.003S0896627304005720 [pii]
- Fleiss, J. L. (1986). *The Design and Analysis of the Clinical Experiments*. New York: Wiley.
- Hoffman, B. B. (2001). Catecholamines, Sympathomimetic drugs and Adrenergic Receptor Antagonists. In L. E. L. J. G. Hardman, & A. G. Gilman. (Ed.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (pp. 215-268). New York: McGraw-Hill.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30(3), 261-273.
- Languille, S., Davis, S., Richer, P., Alcacer, C., Laroche, S., & Hars, B. (2009). Extracellular signal-regulated kinase activation is required for consolidation and reconsolidation of memory at an early stage of ontogenesis. *The European Journal of Neuroscience*, 30(10), 1923-1930. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06971.xEJN6971 [pii]
- Lee, J. L., Gardner, R. J., Butler, V. J., & Everitt, B. J. (2009). D-cycloserine potentiates the reconsolidation of cocaine-associated memories. *Trends in Neurosciences*, 16(1), 82-85. doi: 10.1101/lm.118660916/1/82 [pii]
- Liang, K. C., Juler, R. G., & McGaugh, J. L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research*, 368(1), 125-133.
- Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38(4), 222-231. doi: 10.1503/jpn.120111
- Marino, M. R., Dey, M., Garg, D. C., Jallad, N. S., Dorick, D. M., Martinez, J. J., & Weidler, D. J. (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. doi: 8182 [pii]
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726. doi: 10.1038/35021052
- Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, 26(3), 221-223.
- Przybylski, J., Roulet, P., & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience*, 19(15), 6623-6628.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44(1), 75-91. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.014

- Roozendaal, B., Castello, N. A., Vedana, G., Barsegyan, A., & McGaugh, J. L. (2008). Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(3), 576-579. doi: 10.1016/j.nlm.2008.06.010
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learning & Memory*, 7(2), 73-84.
- Schiller, D., & Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 24. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00024
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (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.
- Tully, K., & Bolshakov, V. Y. (2010). Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular Brain*, 3, 15. doi: 10.1186/1756-6606-3-15
- van Stegeren, A. H., Everaerd, W., & Gooren, L. J. (2002). The effect of beta-adrenergic blockade after encoding on memory of an emotional event. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(2), 202-212. doi: 10.1007/s00213-002-1163-6

Table 1. Study design

		Week 1	Week 2	Week 3
Experimental procedure		<i>Encoding:</i> slideshow presentation	<i>Assessment of consolidation & memory reactivation:</i> Free recall & multiple choices questionnaire	<i>Assessment of reconsolidation:</i> Free recall & multiple choices questionnaire
Experiment 1 Experimental Groups <i>(PL or PR administered after encoding and after retrieval)</i>	Control group	Placebo	Placebo	–
	Post-encoding propranolol group	Propranolol <i>(to impair consolidation)</i>	Placebo	–
	Post-retrieval propranolol group	Placebo	Propranolol <i>(to impair reconsolidation)</i>	–
Experiment 2 Experimental Groups <i>(PL or PR administered 60-75 min. before encoding and 60-75 min. before retrieval)</i>	Control group	Placebo	Placebo	–
	Pre-encoding propranolol group	Propranolol <i>(to impair consolidation)</i>	Placebo	–
	Pre-retrieval propranolol group	Placebo	Propranolol <i>(to impair reconsolidation)</i>	–

Psychophysiological Reactivity During Slideshow Viewing

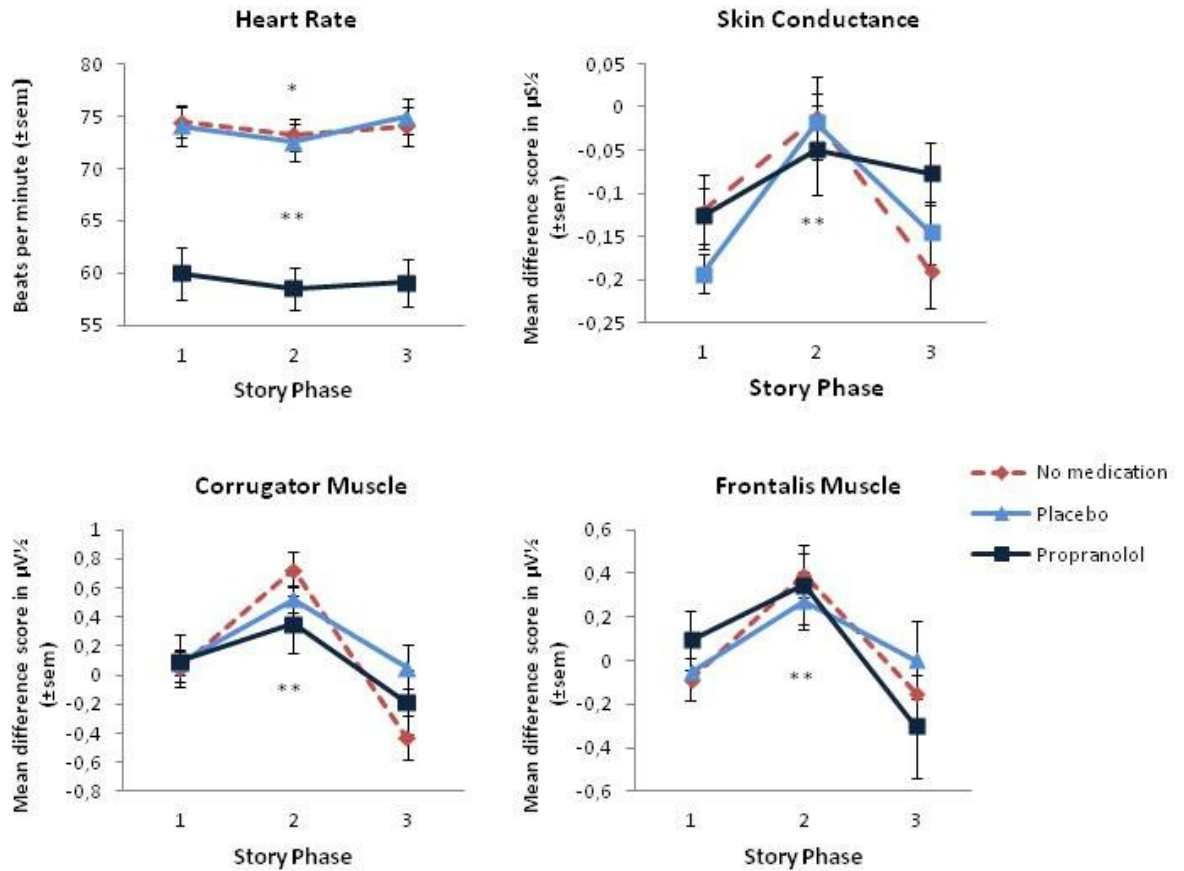


Figure 1. Physiological reactivity while viewing the emotional slideshow and listening to the accompanying narratives at week 1 as a function of medication condition: no medication (experiment 1 participants who were exposed to the slideshow before taking any medication); placebo (experiment 2 control group and pre-retrieval propranolol group who both took PL on the first week); propranolol (experiment 2 pre-learning propranolol group who took PR before the slideshow on the first week). The story phases 1 and 3 have a neutral content while phase 2 has an emotional content. As expected (i) A significant decrease was found for heart rate during the emotional phase in the whole sample ($p < .02$). (ii) An increase during the emotional phase was observed for skin conductance and corrugator and frontalis muscle activity for the whole sample ($p < .001$ to $p < .0001$). The pre-learning propranolol group had the lower heart rate suggesting that the PR was adequately absorbed. Error bars represent standard error of the mean; $p < .05^*$, $p < .01^{**}$.

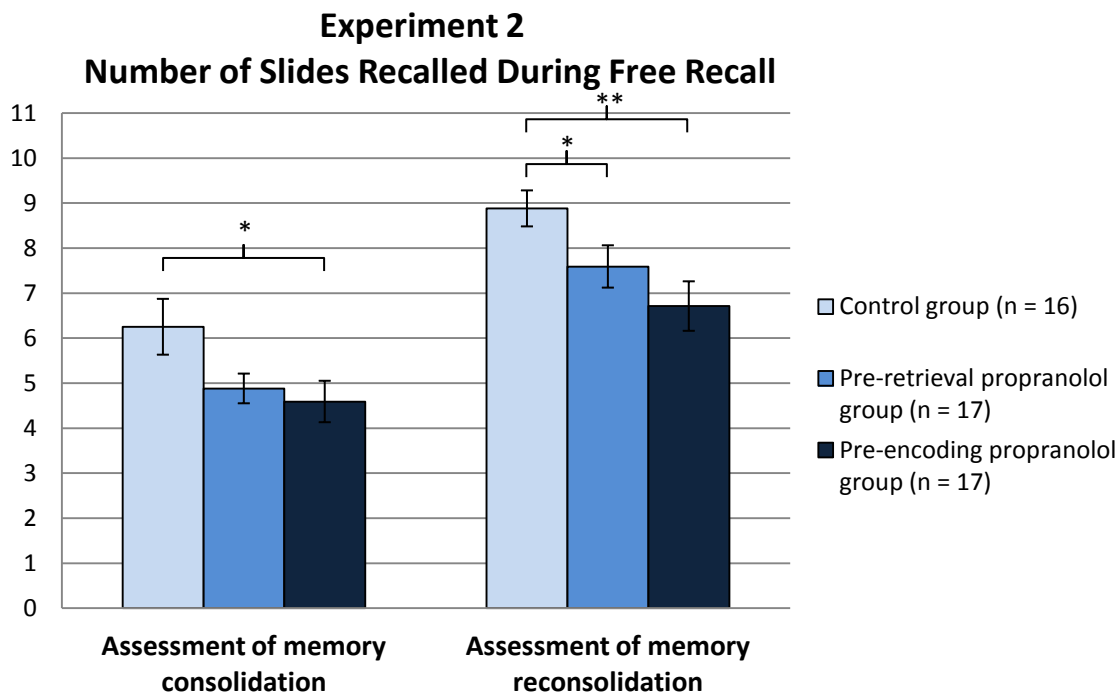


Figure 2. Number of slides recalled during free recall at week 2 (assessment of consolidation) and at week 3 (assessment of reconsolidation). Propranolol impaired memory consolidation as revealed by the control group recalling more slides than the pre-encoding propranolol group ($p < .04$). For the reconsolidation (assessed at week 3) the difference between the control group and the pre-retrieval propranolol group is maintained ($p < .004$) and the control group recalled more slide than the pre-retrieval propranolol group ($p < .05$). Error bars represent standard error of the mean; $p < .05^*$, $p < .01^{**}$.

Experiment 2 Recognition Memory Test

A - Assessment of memory consolidation B - Assessment of memory reconsolidation

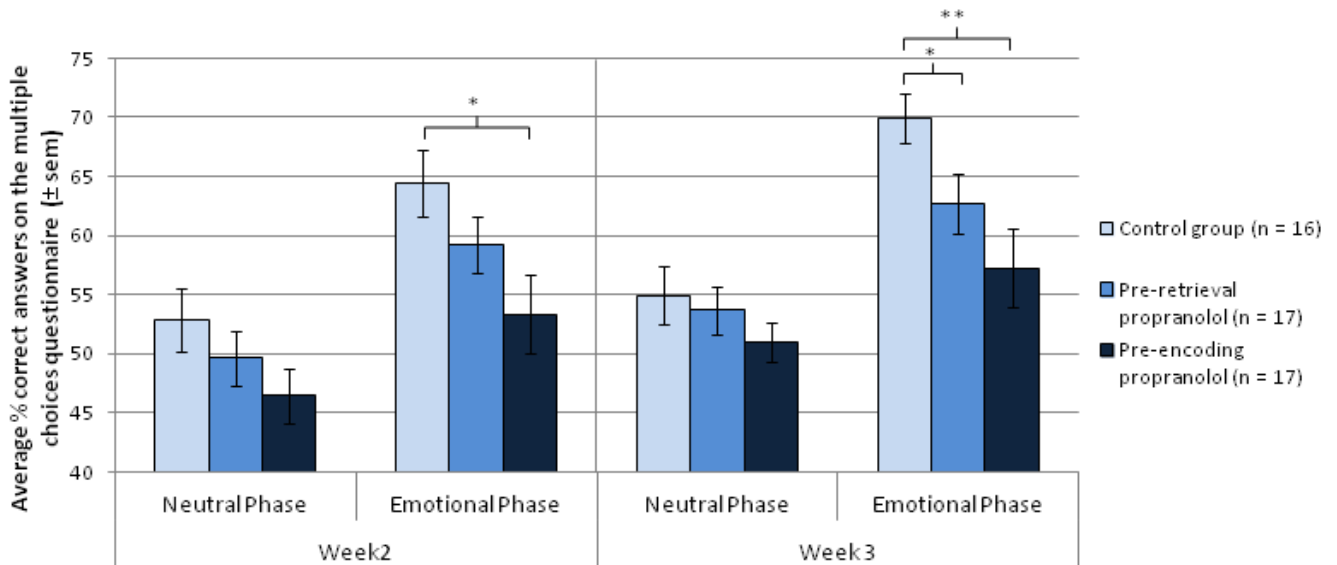


Figure 3. Average percent correct answers on the multiple choices questionnaire for the three experimental groups as a function of story phase (neutral/emotional) and assessment phase (consolidation/reconsolidation). As shown in both panel A and B, participants remember the emotional phase better than the neutral phase ($p < .0001$) and there is a group difference for the total recall ($p < .015$). Panel A shows that the control group's recall is higher than the group whose memory was impaired (pre-encoding propranolol group) ($p < .02$). Panel B shows that the control group's recall is better than the group whose memory consolidation was impaired (pre-encoding propranolol group) ($p < .004$) and better than the group whose memory reconsolidation was altered (pre-retrieval propranolol group) ($p < .04$). Error bars represent standard error of the mean; $p < .05^*$, $p < .01^{**}$.

Article 2:Memory impairment with propranolol specifically targets central and emotional information

Émilie Thomas¹, Daniel Saumier², & Alain Brunet^{2,3}

¹Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada.

²Research Center of the Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Canada.

³Departments of Psychiatry and of Neurology, McGill University, Montreal, Canada.

ABSTRACT

In animals and humans, propranolol impairs memory consolidation and reconsolidation. However, the type of information impaired by propranolol in humans remains unclear, especially during the reconsolidation period. This study compared the efficacy of propranolol in impairing consolidation and reconsolidation according to the valence (neutral vs. emotional) and the centrality (central vs. peripheral) of the information. Fifty-one randomized subjects received double-blind propranolol or placebo 60 minutes before viewing a standardized story via slideshow and before its recall one week later. Compared to placebo, propranolol durably impaired memory of central-emotional information at both consolidation and reconsolidation periods. Propranolol had modest, inconsistent effects on peripheral-emotional information. Hence, reconsolidation impairment with propranolol specifically targets the restabilization of the most crucial elements of a memory trace. This finding further buttresses the interest of using propranolol for the treatment of mental disorders that have at their core an emotional memory – like posttraumatic stress disorder.

1. Introduction

There is substantial evidence demonstrating that emotion enhances declarative memory and fosters the creation of long-lasting memories (McGaugh, 2000; Ochsner, 2000). This effect of emotion on memory is likely achieved through interdependence of the amygdala and hippocampus during the acquisition of a new emotional memory (Hamann, Ely, Grafton, & Kilts, 1999; Richardson, Strange, & Dolan, 2004), as well as during the retrieval and the reconsolidation of already existing memories (Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2005; Schwabe, Nader, Wolf, Beaudry, & Pruessner, 2012; Smith, Stephan, Rugg, & Dolan, 2006). β -adrenoreceptors in the amygdala play a critical role in the consolidation of emotional memories (Ferry & McGaugh, 1999; Hatfield, Spanis, & McGaugh, 1999; LaLumiere, Buen, & McGaugh, 2003; Liang, Juler, & McGaugh, 1986; McGaugh, 2004). In humans, emotional memory consolidation can be impaired by the β -blocker propranolol ingested 60 minutes before the presentation of emotional information (for a review see Lonergan, Olivera-Figueroa, Pitman, & Brunet, 2013). Recent studies in humans have also shown that *per os* (i.e. taken orally) propranolol given before the retrieval of already consolidated emotional and neutral memories, dampens the reconsolidation of emotional memories only (Kroes, Strange, & Dolan, 2010; Schwabe et al., 2012).

It has also been shown that *central* information is better consolidated than peripheral details in humans (Burke, Heuer, & Reisberg, 1992; Cahill & van Stegeren, 2003). Likewise, it has been demonstrated that the amygdala promotes the consolidation of central-emotional information over central-neutral information in long-term memory (Adolphs, Denburg, & Tranel, 2001). How these findings apply to *reconsolidated* memories, however, still remains unknown.

Furthermore, in humans, inconsistent findings were reported with regards to propranolol's efficacy to impair consolidation and reconsolidation. Indeed, Cahill and van Stegeren (2003) showed that propranolol has a different effect on memory consolidation according to gender and centrality of the information (central vs. peripheral). Grillon et al. (2004), using skin conductance as the outcome measure, found that propranolol impaired the consolidation of contextual fear conditioning but not cued fear conditioning. Other authors were able to impair the reconsolidation of a fear-conditioned implicit memory as measured by the startle reflex but not when using skin conductance (Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009; Soeter & Kindt, 2010). In addition, Tollenaar et al. (2009) were not able to impair the reconsolidation of emotional words in a male sample although other authors did so in a mixed sample (Kroes et al., 2010). Understanding the boundaries of consolidation and reconsolidation with propranolol is especially important considering that reconsolidation impairment has been proposed as a treatment for posttraumatic stress disorder (Przybylski et al., 1997; Brunet et al., 2008; Brunet et al., 2011). Ideally, from a patient perspective, such a treatment should target solely the central-emotional elements of a recalled traumatic event and have little or no effect on other components of one's memory.

The aims of the present study were to verify if propranolol –as an impairing agent of consolidation and reconsolidation- has a different effect according to the *centrality* (central vs. peripheral) and the *valence* (neutral vs. emotional) of the information. In order to achieve this, a randomized double-blind placebo-controlled study was undertaken. It comprised three groups performing the same memory task on two occasions: (1) a control group in whom neither consolidation nor reconsolidation was impaired; (2) a group in whom consolidation only was impaired; (3) and a group in whom reconsolidation only was impaired. We

hypothesized that propranolol would impair (a) the consolidation and (b) the reconsolidation of central-emotional information only, leaving other forms of information unimpaired (i.e., central-neutral, peripheral-emotional, and peripheral-neutral), as evaluated by the subjects' performance on a memory task.

2. Material and methods

The study was approved by the Douglas Mental Health University Institute Research Ethics Board and a no objection letter was obtained from Health Canada. The methods, material and subjects are summarized below.

2.1. Subjects

The sample was composed of 17 men and 34 women (of whom 13 were using a hormonal contraception), who were either English-speakers or French-speakers. The sample's average age was 24.55 years old ($SD = 7.64$; range 18-55) and the average number of years of education was 15.74 ($SD = 2.28$). No between-group difference was noted on age and gender.

2.2. Material

Emotional story paradigm

The memory task consisted of remembering the various components of a standardized slideshow composed of 11 slides divided into three phases (Cahill & McGaugh, 1995; Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994). The first (slides 1-4) and third (slides 9-11) phases are composed of neutral elements while the second (slides 5-8) phase is composed of moderately emotional negatively-valenced content. Each phase includes both central and peripheral

information. Central information has been categorized in previous works as elements of the story that are plot-relevant (gist or salient visual elements). On the other hand, peripheral information is defined as plot-irrelevant elements (narrative details or visual details) (see Burke et al., 1992). Each slide was presented for 20 seconds accompanied by a short recorded narrative, as described by Cahill et al. (1994). The first phase of the story begins with a mother taking her son to visit his father's workplace (neutral). In the second phase (emotional) the boy is hit by a motor vehicle while crossing the street and is rushed to the hospital to undergo critical surgery. In the last phase (neutral), the mother leaves father and son at the hospital to pick up her other child from pre-school. Memory of the story was assessed using a computerized multiple-choice questionnaire including 76 items with four forced-choice questions. Scoring was determined by the percentage of correct answers for central-emotional, central-neutral, peripheral-emotional, and peripheral-neutral information.

2.3. Experimental procedures

Each study participant visited the laboratory once a week for three consecutive weeks. During visit 1, consented and medically cleared participants were randomized with a 33% chance in a double-blind manner to one of three experimental groups for the whole duration of the study using a block-design (Fleiss, 1986) with a block size of 6. During visit 1 and visit 2, subjects received an oral dose of propranolol 0.67 mg per kg (rounded up to the nearest ten) or placebo in look-alike capsules 60 minutes before performing the experimental task, according to the schedule shown in Table 1. In order to obtain a comparable bioavailability between each participants, the dose of propranolol was adjusted to subjects body weight (Roden, 2006). Hence, 60 % of the sample received 40 mg of propranolol (or placebo), 32 % received 50 mg,

4% received 60 mg and 4% received 70 mg. Most participants were administered a dose of 40 mg, such a dose has been widely used in other studies and has generally been revealed to be effective in dampening emotional memory (Lonergan et al., 2013). During visit 1, the task consisted of watching the slideshow. During visit 2 and visit 3, the task consisted of a surprise memory test where participants answered a multiple-choice questionnaire about the slideshow, in order to assess the effects of consolidation and reconsolidation impairment, respectively. To prevent participants from actively trying to remember the slideshow before the memory tests, they were told that the purpose of the study was to verify the effect of propranolol on attention. After completing the study, participants were debriefed.

2.4. Statistical analysis

We conducted an omnibus repeated-measures ANOVA, 2 (central vs. peripheral information) x 2 (emotional vs. neutral information) x 2 (measurement time) x 3 (study group). Since our hypotheses were specifically concerned with the simple effects, a series of post-hoc independent-samples *t*-tests were conducted. Significance was set at $p < .05$, two-tailed. No correction for multiple-testing was applied. Cohen's *d* (Cohen, 1988) is also provided as a means to assess the magnitude of the reported effect. IBM SPSS Statistics, version 21.0 (IBM Corp., 2012) was used to conduct all the analyses.

3. Results

3.1. General results

All main effects of the repeated-measures ANOVA were significant. As expected, emotional information was better recalled than neutral information, $F(1, 47) = 18.81$, $p <$

.0001. Central information was better remembered than peripheral information, $F(1, 47) = 342.36, p < 0.0001$. A time or ‘practice’ effect was also found in that recall performance improved from visit 2 (first recall) to visit 3 (second recall), $F(1, 47) = 22.77, p < .0001$. A significant main effect for group was also revealed, $F(2, 47) = 4.56, p < .015$. Finally, an interaction between group and centrality of information was observed, $F(2, 47) = 3.36, p < .0001$. We therefore opted to present the results according to centrality of information.

3.2. Central information results

As shown in Figure 1 (panel c), compared to the control group, the consolidation impairment group recalled less central-emotional information, as we had predicted, $t(31) = -2.38, p < .024 (d = 0.77)$. Unexpectedly, the reconsolidation impairment group also recalled less central-emotional information than the controls, $t(31) = -2.06, p < .048 (d = 0.68)$. At the assessment of memory reconsolidation (visit 3), the impairment for central-emotional information was maintained for the reconsolidation impairment group, $t(27.73) = -2.21, p < .035 (d = 0.72)$; and for the consolidation impairment group, $t(31) = -2.10, p < .044 (d = 0.69)$.

An impairment effect was also found for central-neutral information (Figure 1, panel d) at the assessment of memory consolidation for the consolidation impairment group ($t[31] = -2.21, p < .035; d = 0.73$), and unexpectedly again for the reconsolidation impairment group ($t[31] = -2.37, p < .024; d = 0.77$) vs. the control group. However, in both groups, this effect did not carry over the following week when reconsolidation was assessed. The surprising fact that the reconsolidation impairment group showed a memory impairment effect at visit 2, and

not at visit 3, suggests an impairment effect on memory *retrieval* caused by the propranolol given to them before the quiz (see discussion).

3.3 Peripheral information results

As shown in Figure 1 (panel c), there was no between-group effect for recalled information during the consolidation assessment (visit 2) for either type of material: peripheral-emotional or peripheral-neutral. As shown in Figure 1 (panel d), the consolidation impairment group recalled less peripheral-emotional information during the assessment of memory reconsolidation (visit 3) compared to the control group ($t[31] = -3.10, p < .004; d = 0.96$), and to the reconsolidation impairment group, $t(32) = 2.36, p < .025 (d = 0.76)$.

4. Discussion

Our results further cement the notion that emotion promotes stronger consolidation of memory (McGaugh, 2000; Ochsner, 2000) and that central information is better consolidated than peripheral information (Burke et al., 1992; Cahill & van Stegeren, 2003). Our results also show that both consolidation and reconsolidation are impaired by propranolol. However, the effects of propranolol are not equal for all types of memory material.

When information to be recalled was divided according to centrality and valence, propranolol impaired the consolidation of both central-emotional and central-neutral information but impaired most durably central-emotional information. Although, impaired consolidation for central-neutral information was not predicted, this may be attributed by the introduction of emotion in phase 2 of the slideshow that rubbed off on the following central-neutral information and thus, made it more likely to be altered by propranolol. But most importantly, the hypothesis that propranolol would preferably impair the reconsolidation of

central-emotional information specifically, and not other types of information, was supported. Indeed, when assessing participants' memory at visit 3, when participants were medication-free, the reconsolidation impairment group differed from the control group on the central-emotional information only.

Since the assessment of consolidation at visit 2 also serves as the memory reactivation needed to achieve reconsolidation, it allowed us to observe the effect of propranolol on the memory retrieval process as well. Although it was not predicted, results from the current study shed light on an impairing effect of propranolol on memory retrieval for central-emotional as well as central-neutral elements. However, as mentioned above, when assessing memory reconsolidation at visit 3, the memory deficit was maintained for central-emotional information only. Previous findings in humans have also reported a deficit of emotional memory retrieval under propranolol that was maintained one day after, while participants were medication-free (Kroes et al., 2010). This retrieval impairing effect was also demonstrated using another medication targeting emotional memory (metyrapone) and likewise, the impairment was maintained up to three days when participants' memory was tested medication-free (Marin, Hupbach, Maheu, Nader, & Lupien, 2011). Similarly, our results suggest that propranolol can alter the retrieval and the reconsolidation of central-emotional information and even if it can affect the retrieval of central-neutral information, propranolol has no effect on its reconsolidation. Hence, the current experiment helps to understand the effect of propranolol on retrieval and on reconsolidation according to the type of information to be recalled. These findings are important given that in humans, emotional, neutral, central and peripheral elements are usually present and entangled in the memory of an event. In animals, previous authors (Muravieva & Alberini, 2010) have shown that, when administered

before reactivation, propranolol has the ability to impair the retrieval of inhibitory avoidance but not its reconsolidation, whereas it could impair both the retrieval and reconsolidation of a Pavlovian fear conditioning. In line with these findings, this study demonstrates that depending on the type of information, propranolol impacts retrieval and reconsolidation processes differently. At the moment of reconsolidation, propranolol appears to specifically target the core elements: central-emotional information.

Future directions

In future researches, it would be important to remove the repeated testing effect (introduced by the multiple-choice questionnaire administered at two time points) from the memory reconsolidation results. For instance, a modified protocol could test consolidation blockade and reconsolidation blockade in different participants. In addition, it has been previously shown in a small sample (Cahill & van Stegeren, 2003) that propranolol has a differential effect on the consolidation of central and peripheral information according to gender. Hence, in an adequately powered design it would be important to verify if propranolol has a differential effect on consolidation and reconsolidation according to gender and type of information.

Conclusion

In summary, this study shows that at the moment of consolidation, propranolol achieves a broad influence on memory, impairing the consolidation of central-emotional and central-neutral information and leaving only the peripheral information unaffected. Furthermore, propranolol preferentially impairs reconsolidation of central-emotional information, which represents the most crucial elements of a memory. These novel findings are important for creating new treatment options for posttraumatic stress disorder (e.g. Brunet

et al., 2008; Brunet et al., 2011) and other disorders that involve a very intense emotional memory as an etiological factor. Our results suggest that the alteration of reconsolidation with propranolol is likely to target the most arousing aspect of the emotional event, which represents an important treatment objective.

References

- Adolphs, R., Denburg, N. L., & Tranel, D. (2001). The amygdala's role in long-term declarative memory for gist and detail. *Behavioral Neuroscience, 115*(5), 983-992.
- 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. doi: S0022-3956(07)00092-1 [pii] 10.1016/j.jpsychires.2007.05.006
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., . . . Pitman, R. K. (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. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222f36000004714-201108000-00032 [pii]
- Burke, A., Heuer, F., & Reisberg, D. (1992). Remembering emotional events. *Memory & Cognition, 20*(3), 277-290.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and cognition, 4*(4), 410-421. doi: 10.1006/ccog.1995.1048
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature, 371*(6499), 702-704. doi: 10.1038/371702a0
- 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. doi: S1074742702000199 [pii]
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed ed.). Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102*(7), 2626-2631. doi: 0409848102 [pii] 10.1073/pnas.0409848102
- Ferry, B., & McGaugh, J. L. (1999). Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory, 72*(1), 8-12. doi: 10.1006/nlme.1998.3904
- Fleiss, J. L. (1986). *The Design and Analysis of the Clinical Experiments*. New York: Wiley.
- Grillon, C., Cordova, J., Morgan, C. A., Charney, D. S., & Davis, M. (2004). Effects of the beta-blocker propranolol on cued and contextual fear conditioning in humans. *Psychopharmacology (Berl), 175*(3), 342-352. doi: 10.1007/s00213-004-1819-5
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience, 2*(3), 289-293. doi: 10.1038/6404

- Hatfield, T., Spanis, C., & McGaugh, J. L. (1999). Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC. *Brain research*, 835(2), 340-345. doi: S0006-8993(99)01566-8 [pii]
- IBM Corp. (2012). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- 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. doi: nn.2271 [pii] 10.1038/nn.2271
- Kroes, M. C., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2010). Beta-adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement. *The Journal of Neuroscience*, 30(11), 3959-3963. doi: 30/11/3959 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.5469-09.2010
- LaLumiere, R. T., Buen, T. V., & McGaugh, J. L. (2003). Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 23(17), 6754-6758.
- Liang, K. C., Juler, R. G., & McGaugh, J. L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research*, 368(1), 125-133.
- Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience*, 38(4), 222-231. doi: 10.1503/jpn.120111
- 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. doi: 10.1210/jc.2011-0226
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251. doi: 8182 [pii]
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157
- Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2010). Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learning & Memory*, 17(6), 306-313. doi: 17/6/306 [pii] 10.1101/lm.1794710
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of Experimental Psychology. General*, 129(2), 242-261.
- Richardson, M. P., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3), 278-285. doi: 10.1038/nn1190nn1190 [pii]

- Roden, D. M. (2006). Principe de pharmacologie clinique. In D. L. Kasper, E. Braunwald, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison principe de médecine interne* (16e édition ed., pp. 13-25). Paris: Médecine-Sciences Flammarion.
- Schwabe, L., Nader, K., Wolf, O. T., Beaudry, T., & Pruessner, J. C. (2012). Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biological Psychiatry*, *71*(4), 380-386. doi: S0006-3223(11)01041-9 [pii]10.1016/j.biopsych.2011.10.028
- Smith, A. P., Stephan, K. E., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2006). Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron*, *49*(4), 631-638. doi: S0896-6273(06)00008-0 [pii]10.1016/j.neuron.2005.12.025
- Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *94*(1), 30-41. doi: S1074-7427(10)00062-6 [pii] 10.1016/j.nlm.2010.03.004
- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., & Everaerd, W. (2009). Immediate and prolonged effects of cortisol, but not propranolol, on memory retrieval in healthy young men. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(1), 23-31. doi: S1074-7427(08)00145-7 [pii] 10.1016/j.nlm.2008.08.002

Table 1. Study design

		Week 1	Week 2	Week 3
Experimental procedure		<i>Encoding:</i> slideshow presented on the computer	<i>Assessment of consolidation & memory reactivation:</i> Multiple-choice questionnaire	<i>Assessment of reconsolidation:</i> Multiple-choice questionnaire
Experimental Groups	Control group	Placebo	Placebo	–
	Pre-encoding propranolol group	Propranolol <i>(to impair consolidation)</i>	Placebo	–
	Pre-retrieval propranolol group	Placebo	Propranolol <i>(to impair reconsolidation)</i>	–

Central Information

Peripheral Information

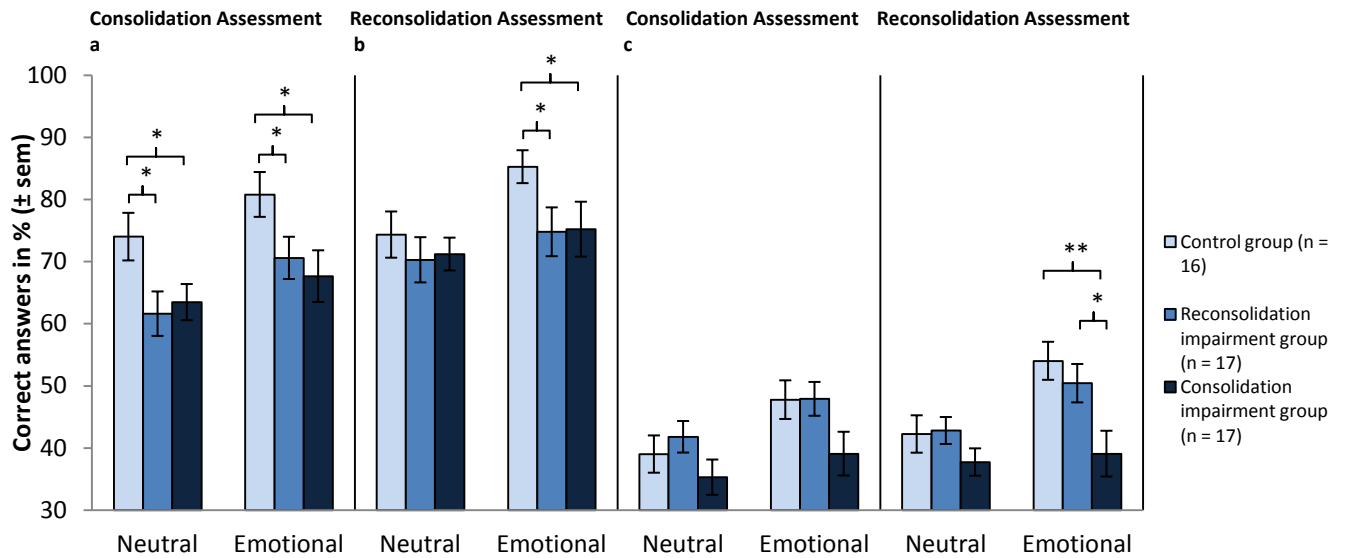


Figure 1. Propranolol impairs the consolidation of central-neutral and central-emotional information (1a) and durably impairs memory reconsolidation of central-emotional information (1b). Propranolol has a modest, inconsistent memory impairment effect on peripheral-emotional information (1d). Error bars represent standard error of the mean; $p < .05^*$, $p < .01^{**}$.

Article 3: Trauma Reactivation Plus Propranolol is Associated with Durably Low Physiological Responding During Subsequent Script-Driven Traumatic Imagery

Alain Brunet¹; Émilie Thomas²; Daniel Saumier³; Andrea R Ashbaugh⁴; Abdelmadjid Azzoug⁵; Roger K Pitman⁶; Scott P Orr⁷; Jacques Tremblay⁸

¹ *Director of the Psychosocial Research Division, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quebec; Associate Professor, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec.*

² *Graduate Student, Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec.*

³ *Research Coordinator, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quebec; Associate Member, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec; Associate Member, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec.*

⁴ *Assistant Professor, Department of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, Ontario.*

⁵ *Registered Nurse, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quebec.*

⁶ *Professor, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.*

⁷ *Associate Professor, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.*

⁸ *Researcher, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quebec; Assistant Professor, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec.*

Publié dans: The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 59, No 4, April 2014, p. 228–232

ABSTRACT

Objective: In a previous, double-blind, placebo-controlled study, patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) showed lower physiological response during script-driven traumatic imagery 1 week after receiving a single dose of propranolol given after the retrieval of a traumatic memory. We hypothesized that this effect would extend beyond 1 week using a modified treatment approach.

Method: Twenty-eight participants with PTSD read an account of their traumatic event once weekly for 6 consecutive weeks under the influence of open-label propranolol. One week and 4-months later, skin conductance, heart rate, and left corrugator electromyogram responses were measured while participants engaged in script-driven mental imagery of their traumatic event. Results from the 22 study participants were compared with results from treated and untreated participants in a previously published trial.

Results: Most participants in our study were classified as non-PTSD cases at posttreatment and follow-up according to a psychophysiological discriminant function analysis. Posttreatment skin conductance and heart rate responses of the current (propranolol-treated) participants were lower than those of placebo participants from the previous study. No difference was observed between physiological responding measured posttreatment and at follow-up.

Conclusions: Low physiological responding during script-driven traumatic imagery after treatment extends up to 4 months, demonstrating the durability of the treatment effect's. Limitations include the absence of a placebo-controlled group and lack of physiological baseline measures. Despite these limitations, results point to the need for future trials examining the clinical efficacy of trauma reactivation plus propranolol, as it has the potential to become a novel, cost- and time-effective treatment for PTSD.

In a double-blind, placebo-controlled study (Brunet et al., 2008), a 1-day dose of propranolol following retrieval of a traumatic memory produced lower physiological responding 1 week later during script-driven traumatic imagery in participants with PTSD. One explanation for this finding is that propranolol blocked the reconsolidation of the reactivated memory (Besnard, Caboche, & Laroche, 2012; Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009; Lonergan, Olivera-Figueroa, Pitman, & Brunet, 2013; Przybylski, Roulet, & Sara, 1999; Schiller & Phelps, 2011), thereby decreasing its strength as indexed by lower physiological responding during recall. Our study had a small sample size and there was no follow-up, leaving open the possibilities that the observed effect is not replicable or durable. We addressed these possibilities by analyzing physiological data obtained in a previously described sample of 28 participants (Brunet et al., 2011) who had undergone 6 weekly traumatic memory retrieval plus open-label propranolol treatment sessions for PTSD.

We hypothesized that low physiological responding during script-driven imagery would be observed at 1-week and 4-month posttreatment assessments. First, we applied a discriminant function (Orr et al., 2012), derived from previously studied people with and without PTSD, to each participant's physiological responses. We selected this outcome measure because heightened physiological responding to trauma cues is a reliable and frequently replicated biological finding in PTSD (Orr & Roth, 2000), and it allowed for replication and extension of our previous finding. Second, we compared the physiological responses of the current participants with those of the propranolol and placebo groups in the previously reported double-blind, placebo-controlled study (Brunet et al., 2008). Because we were initially concerned about the possible habituation of physiological responses, the script-driven imagery procedure was administered only after treatment (Orr & Roth, 2000), although recent findings suggest that habituation effects may be negligible (Bauer et al., 2013).

Methods

Participants

We recruited, via newspaper advertisements, 9 men and 19 women aged 18 to 65 years (mean 37.9, SD 9.5) with PTSD (mean 17.1 years, SD 14.2) as assessed by a structured clinical

interview (Blake et al., 1995). Exclusion criteria included the following: systolic blood pressure of less than 100 mmHg; asthma, heart failure, heart block, certain cardiac arrhythmias, or insulin-requiring diabetes; previous adverse reaction to a beta blocker; current use of another beta blocker; use of medication that could adversely interact with propranolol; pregnancy or breast feeding; recovered memory of traumatic events; and a mean score of more than 20 on the Dissociative Experiences Scale (Bernstein & Putnam, 1986). Participants included French- or English-speaking Caucasian participants with a mean of 14.9 years (SD 4.2) of education and of which 41% were in a relationship. The traumatic events met criterion A and included the following: motor vehicle accident ($n = 3$), participation in a peacekeeping mission ($n = 3$), physical assault ($n = 5$), assault with a weapon ($n = 2$), sexual abuse ($n = 3$), incest ($n = 5$), physical abuse in childhood ($n = 3$), or other events ($n = 4$). Comorbid current Axis I disorders (Sheehan et al., 1998) included the following: major depressive disorder ($n = 8$), social phobia ($n = 8$), obsessive-compulsive disorder ($n = 6$), generalized anxiety ($n = 5$), panic disorder with ($n = 2$) and without ($n = 5$) agoraphobia, agoraphobia without panic ($n = 2$), bulimia ($n = 3$), and anorexia nervosa ($n = 1$). Our study received ethics approval from the Douglas Mental Health University Institute in Montreal, Quebec. Participants gave written informed consent and were reimbursed up to \$250 on a pro-rated basis.

Procedure

While under the influence of 0.67 mg/kg of short-acting plus 1mg/kg of long-acting propranolol hydrochloride (Inderal), participants read an account of their traumatic event for 5 to 10 minutes once during each of 6 weekly visits based on a procedure described in detail elsewhere (Brunet et al., 2011). One week after the treatment, a clinical psychologist conducted a semistructured diagnostic interview, the results of which have been presented elsewhere (Brunet et al., 2011). Prior to the clinical interview, an independent research assistant conducted a script-driven imagery procedure (Pitman, Orr, Forgue, de Jong, & Claiborn, 1987). After a 30-second baseline period, each participant listened to 4 audio-recorded scripts (2 portraying the participant's traumatic event and 2 portraying neutral events). After listening to each script, participants imagined the event as if it were happening for 30 seconds while SC, HR, and left corrugator EMG were recorded. Change scores were

calculated by subtracting the preceding baseline mean value for each physiological measure from the mean value of the imagery period that followed it. Responses to the trauma scripts were averaged and squareroot transformed to reduce heteroskedasticity. The 26-week follow-up repeated the posttreatment assessment.

Among the 28 people having completed the treatment, 2 were lost to follow-up and 4 had unusable SC data. These participants were not included in the analyses, resulting in a final sample of 22. For each participant, a composite measure of psychophysiological reactivity during traumarelated imagery was obtained by applying an a priori discriminant function to their HR, SC, and EMG responses, yielding a single score (posterior probability) reflecting a person's overall psychophysiological reactivity during trauma-related imagery and the likelihood that their score belonged to the calibration sample's PTSD group (SAS Institute Inc., 2011). The discriminant function was derived from the HR, SC, and EMG responses of previously studied trauma-exposed people with and without PTSD (Carson et al., 2000; Orr et al., 1998; Orr, Pitman, Lasko, & Herz, 1993; Pitman et al., 1987; Shalev, Orr, & Pitman, 1993). Participants with a posterior probability greater than 0.5 were deemed to have a greater than 50% likelihood of having a current diagnosis of PTSD and were assigned to the PTSD group. Participants with a posterior probability less than 0.5 were deemed to have a lower likelihood of having a current diagnosis of PTSD and were assigned to the non-PTSD group.

Posttreatment HR, SC, and EMG responses from the 22 present participants were compared with responses from the propranolol- ($n = 9$) and placebo- ($n = 10$) treated participants from our previous study¹ in a 3-group (current propranolol-treated [propranolol-II], compared with past propranolol-treated [propranolol-I], compared with placebo [placebo]) MANOVA, with SC, HR, and EMG as dependent measures, followed by univariate ANOVAs. These analyses were conducted using the IBM SPSS Statistics, version 21 (IBM SPSS Inc, Armonk, NY).

Third, psychophysiological responses of the present participants [propranolol-II] at follow-up were compared with posttreatment responses using 2-tailed, paired samples Student *t* tests, separately for each physiological measure ($\alpha = 0.05$).

Results

According to the discriminant function analysis, 91% of the 22 participants were classified as non-PTSD at posttreatment, and 96% at follow-up, based on their physiological responses during trauma-related imagery.

A MANOVA, comparing the 3 groups (current propranolol [propranolol-II], past propranolol [propranolol-I], and placebo [placebo]) revealed a significant main effect for physiological responding, $F = 2.3$, $df = 6/70$, $P < 0.05$ (Wilk's $\lambda = 0.7$). ANOVAs revealed significant group differences for SC ($F = 8.6$, $df = 2/38$, $P < 0.001$) and HR ($F = 3.4$, $df = 2/42$, $P < 0.05$), but not EMG ($F < 1.0$, $df = 2/40$, $P = 0.48$). Results are presented in Figure 1. Post hoc Tukey honestly significant difference tests revealed that, for SC and HR, the mean score of the present (propranolol-II) group was significantly smaller than that of the previously studied placebo group (for SC, Cohen $d = -1.56$; for HR, Cohen $d = -1.07$); these effect sizes were in the predicted direction and considered large.²¹ In contrast, there were no significant differences between the present (propranolol-II) and previously studied propranolol (propranolol-I) groups: for SC, Cohen $d = 0.62$; for HR, Cohen $d = 0.10$. Posttreatment, compared with follow-up, contrasts were not significant for SC ($t = 1.16$, $df = 21$, $P = 0.26$), HR ($t = 0.36$, $df = 23$, $P = 0.74$), or EMG ($t = 0.44$, $df = 23$, $P = 0.67$); all Cohen d s were less than 0.33, which is considered small.

Discussion

After 6 weekly treatments of traumatic memory reactivation combined with open-label propranolol, physiological responding during script-driven imagery at posttreatment and 4-month follow-up was low. According to the discriminant function analysis, this level of responding was characteristic of people without PTSD. These findings replicate and extend, in a larger sample, previous findings from a placebo-controlled, double-blind study (Brunet et al., 2008) by showing that these effects are long-lasting. Physiologically conditioned emotional responses to internal trauma-related cues are a cardinal sign of PTSD (Harrington & Antony, 2009) that is difficult to hide or minimize. Therefore, the reported finding supports a genuine benefit of memory reactivation plus propranolol. Further, these physiological results are

consistent with the previously reported clinical data based on a structured clinical interview (Brunet et al., 2011).

There are several limitations of our study. First, current participants underwent 6 treatment sessions, whereas the comparison groups underwent a single treatment session. Second, there was no randomization of participants in our study. Third, it is not impossible (although unlikely) that the present participants were weak physiological responders to begin with, and may have shown low physiological responding even if they had not received the treatment. The assessment of physiological responding to trauma reminders prior to treatment is necessary to rule out this possibility. Fourth, although research in animals and humans suggest the contrary, it is possible that the observed effect was unrelated to reconsolidation blockade (Schiller & Phelps, 2011). For example, repetition of the trauma script on 6 occasions might have induced extinction. However, this explanation is unlikely, given the brevity of exposure to trauma cues during treatment. Mechanistic studies and randomized, placebo-controlled trials are needed to disentangle such alternate hypotheses.

Though findings from our study suggest the promise of a new effective treatment for PTSD, it is important to interpret results in light of the limitations described above, particularly concerning the varying treatment dosage of propranolol across groups and the absence of randomization. Therefore, caution should be exercised in the interpretation of results. Nonetheless, results clearly point to the need for further exploration of the clinical utility of traumatic memory reactivation under the influence of propranolol as a treatment for PTSD.

References

- Bauer, M. R., Ruef, A. M., Pineles, S. L., Japuntich, S. J., Macklin, M. L., Lasko, N. B., & Orr, S. P. (2013). Psychophysiological assessment of PTSD: a potential research domain criteria construct. *Psychological Assessment, 25*(3), 1037-1043. doi: 10.1037/a0033432
- Bernstein, E. M., & Putnam, F. W. (1986). Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *Journal of Nervous and Mental Disease, 174*(12), 727-735.
- Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Progress in neurobiology, 99*(1), 61-80. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.07.002
- 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.
- 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. doi: S0022-3956(07)00092-1 [pii]10.1016/j.jpsychires.2007.05.006
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., . . . Pitman, R. K. (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. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222f36000004714-201108000-00032 [pii]
- Carson, M. A., Paulus, L. A., Lasko, N. B., Metzger, L. J., Wolfe, J., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2000). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder in Vietnam nurse veterans who witnessed injury or death. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*(5), 890-897.
- Harrington, J. L., & Antony, M. M. (2009). Assessment of Anxiety Disorders. In M. M. Antony & M. B. Stein (Eds.), *Oxford handbook of anxiety and related disorders* (pp. pp. 277-291). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- 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. doi: nn.2271 [pii]10.1038/nn.2271
- Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN, 38*(4), 222-231. doi: 10.1503/jpn.120111
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Pineles, S. L., Chang, Y., & Pitman, R. K. (2012). Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity,

- personality traits and measures of psychopathology. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 2(1), 8. doi: 10.1186/2045-5380-2-8
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Metzger, L. J., Berry, N. J., Ahern, C. E., & Pitman, R. K. (1998). Psychophysiological assessment of women with posttraumatic stress disorder resulting from childhood sexual abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66(6), 906-913.
- Orr, S. P., Pitman, R. K., Lasko, N. B., & Herz, L. R. (1993). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in World War II and Korean combat veterans. *Journal of Abnormal Psychology*, 102(1), 152-159.
- Orr, S. P., & Roth, W. T. (2000). Psychophysiological assessment: clinical applications for PTSD. *Journal of Affect Disorders*, 61(3), 225-240. doi: S0165032700003402 [pii]
- Pitman, R. K., Orr, S. P., Foa, D. F., de Jong, J. B., & Claiborn, J. M. (1987). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Archives of General Psychiatry*, 44(11), 970-975.
- Przybylski, J., Roulet, P., & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience*, 19(15), 6623-6628.
- SAS Institute Inc. (2011). *SAS/STAT 9.3 User's Guide: The DISCRIM Procedure, Chapter 32 (pp. 1974-2069)*. Cary, NC: SAS Institute, Inc.
- Schiller, D., & Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 24. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00024
- Shalev, A. Y., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1993). Psychophysiological assessment of traumatic imagery in Israeli civilian patients with posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, 150(4), 620-624.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (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.

Physiological Responses

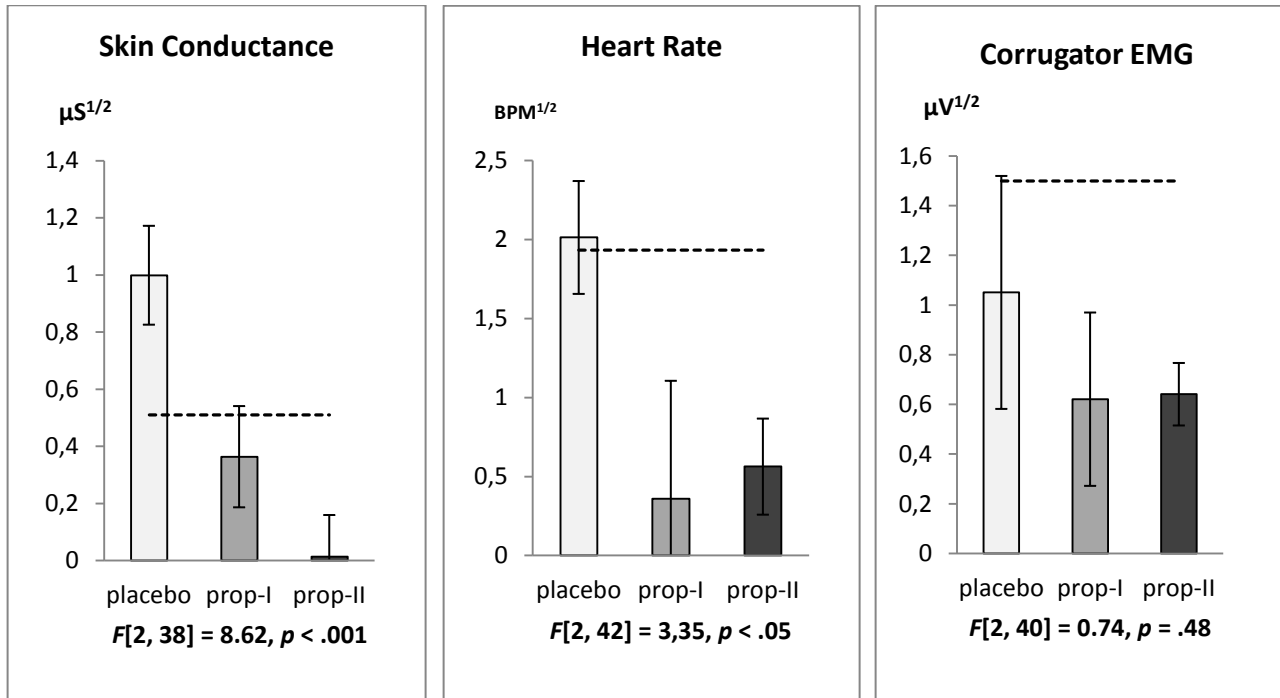


Figure 1. Physiological responses of participants with PTSD during mental imagery of personal traumatic events. Light grey bars (left) placebo ($n = 10$) and medium grey bars (centre) propranolol-I ($n = 9$) are from samples from Brunet et al. (2008). Black bars (right) propranolol-II ($n = 22$) are from our study. Error bars represent standard error of the mean. Dashed lines represent empirical cut-offs for PTSD based on prior research. MANOVA: $F = 2.25, df = 6/70, P < 0.05$. BPM = beats per minute; $\mu S = \mu\text{Siemens}$; $\mu V = \mu\text{Volts}$

Chapitre III: Conclusion générale

L'objectif général de cette thèse doctorale était de mieux comprendre, chez les humains, l'effet du propranolol sur la consolidation des souvenirs émotionnels nouvellement formés, mais surtout sur la reconsolidation des souvenirs suite à leur réactivation. Plus spécifiquement, nous voulions tenter de déterminer le moment le plus propice pour administrer une dose de propranolol de manière à obtenir un effet amnésique, mais également de vérifier quel type d'information était le plus susceptible d'être altéré. De plus, dans l'optique où le propranolol pourrait être utilisé comme traitement pour des psychopathologies ayant comme étiologie un souvenir émotionnel très intense, nous voulions vérifier si le propranolol est efficace pour diminuer un souvenir de type implicite chez une population clinique.

Pour répondre à nos questions, nous avons réalisé trois études, les deux premières testant l'impact du propranolol sur un souvenir déclaratif chez une population de sujets sains. Le propranolol était administré immédiatement après l'encodage et immédiatement après la réactivation dans la première étude et, 60 à 75 minutes avant, dans la seconde. Finalement, dans la troisième étude, le propranolol fut administré à des patients souffrant de trouble de stress post-traumatique. L'effet amnésique du propranolol sur la mémoire implicite de leur trauma fut évalué à l'aide de mesures psychophysiologiques.

1. L'efficacité du propranolol en fonction du moment d'administration

Le but du premier article était de vérifier si l'administration de propranolol arrive à bloquer la consolidation et la reconsolidation d'une histoire émotionnelle. Par ailleurs, un autre objectif était de vérifier l'impact du moment de l'administration du propranolol sur

l'efficacité de celui-ci à diminuer la mémoire émotionnelle. Ainsi, dans la première expérience, nous avons administré le propranolol ou le placebo immédiatement après la présentation de l'histoire émotionnelle (à la semaine 1) et immédiatement après sa réactivation (à la semaine 2). Dans la seconde étude, l'administration des capsules a eu lieu 60 à 75 minutes avant l'encodage et la réactivation de l'histoire.

Les résultats de la première étude ont démontré que lorsque le propranolol est administré immédiatement après l'encodage de l'histoire, on n'arrive pas à bloquer la consolidation. Soulignons qu'une étude antérieure utilisant un devis similaire, où le propranolol était administré immédiatement après la présentation des stimuli, n'avait également pas réussi à altérer le processus de consolidation (van Stegeren et al., 2002). De plus, les résultats de la première étude ont également démontré qu'il était impossible de bloquer la reconsolidation si le propranolol est administré immédiatement après la réactivation. Soulignons également qu'une autre étude (Miller, Altemus, Debiec, LeDoux, & Phelps, non publié) où le propranolol était administré immédiatement après la réactivation du souvenir d'un conditionnement de peur n'a pas réussi à bloquer sa reconsolidation telle que mesurée par la réponse galvanique un jour plus tard (étude décrite dans Schiller & Phelps, 2011). En somme, les conclusions de notre première étude ne correspondent donc pas aux conclusions des études chez les animaux qui, elles, démontrent que le propranolol administré après l'acquisition ou la réactivation des entraînements arrivent à en diminuer le souvenir (Debiec & LeDoux, 2004; Przybylski et al., 1999; Roozendaal et al., 2008). Nous pouvons donc nous interroger sur les raisons pour lesquelles nous ne sommes pas arrivés à répliquer ces résultats chez les humains au sein de la première étude. Notons premièrement que la dose de propranolol qui fut administrée aux participants était plutôt faible (0.67 mg par kilogramme).

Peut-être qu'avec une dose plus élevée de propranolol administré après l'encodage ou la réactivation, nous aurions pu observer une altération du souvenir de l'histoire émotionnelle. Toutefois, l'explication la plus probable se rattache à la pharmacocinétique du propranolol lors de son administration orale. Pour des raisons d'éthique, les modes d'administration utilisés dans les études animales qui permettent au propranolol d'être rapidement distribué et actif au sein du cerveau ne sont pas applicables chez les humains. En effet, l'installation d'une canule pour administrer un agent pharmacologique directement dans la région cérébrale d'intérêt est une procédure trop invasive chez les humains. De plus, une administration systémique de propranolol, par exemple par intraveineuse, amène un risque élevé de bradycardie chez les participants. Chez les humains, la route d'administration orale est donc privilégiée. En revanche, lorsqu'administré de cette façon, le médicament doit transiter dans l'estomac, être métabolisé dans le foie avant d'être distribué dans le sang (Roden, 2006). Conséquemment, le propranolol atteint sa concentration plasmatique maximale 60 à 90 minutes après son ingestion (Hoffman, 2001). Ainsi, si l'on veut respecter la fenêtre d'opportunité du propranolol suggérée dans les protocoles utilisés chez les animaux, il faut administrer le propranolol environ 60 à 90 minutes avant l'encodage et 60 à 90 minutes avant la réactivation chez l'humain afin de lui permettre d'atteindre sa concentration plasmatique maximale au moment de la fenêtre d'opportunité de la consolidation ou de la reconsolidation. En effet, l'impact de différents agents sur la consolidation et plus récemment sur la reconsolidation a été testé chez les animaux et, du fruit de ces recherches, furent élaborées les bonnes pratiques pour permettre d'étudier spécifiquement les processus mnésiques (McGaugh, 2000; Nader et al., 2000b; Rodrigues et al., 2004). Ainsi, dans les études animales s'intéressant au processus de consolidation, l'agent est administré de façon systémique ou centrale afin de s'assurer qu'il

soit rapidement disponible. De plus, l'agent est administré immédiatement après l'entraînement afin de s'assurer qu'il ne soit pas déjà actif au moment de l'acquisition (l'encodage) de l'information. (À l'occasion, l'agent peut être administré quelques heures après l'entraînement pour les études s'intéressant aux administrations différées). Ensuite, pour vérifier l'effet de ce traitement sur la consolidation, le souvenir de la tâche est testé 24 heures ou plus après l'administration (voir figure 1). Si l'agent pharmacologique était administré avant l'entraînement à la tâche, l'acquisition pourrait être affectée et il serait alors difficile de départager l'effet de la médication sur l'acquisition de son effet sur la consolidation (Rodrigues et al., 2004). D'autre part, Rodrigues et al. (2004) recommandent qu'en plus d'évaluer la mémoire à long terme de l'entraînement, les études devraient évaluer la mémoire à court terme (MCT) 1 à 4 heures après l'entraînement. L'effet de blocage de la consolidation classique suppose que la MCT restera intacte et que l'on observera de l'amnésie uniquement lors de l'évaluation de la mémoire à long terme. Soulignons que contrairement à la psychologie cognitive où la MCT est définie comme une mémoire immédiate, dans le domaine de la neurobiologie de la mémoire, la MCT est définie comme la mémoire qui persiste pendant les premières heures après l'apprentissage (1 à 4 heures) (Rodrigues et al., 2004; Schafe, Nader, Blair, & LeDoux, 2001).

Dans le cas des études animales se penchant sur le processus de reconsolidation, la même logique s'applique, c'est-à-dire que de façon à départager l'effet de l'agent sur la récupération de son effet sur la reconsolidation, ce dernier est administré immédiatement après la réactivation, de façon à s'assurer que l'on étudie spécifiquement son effet sur la reconsolidation (Nader et al., 2000a).

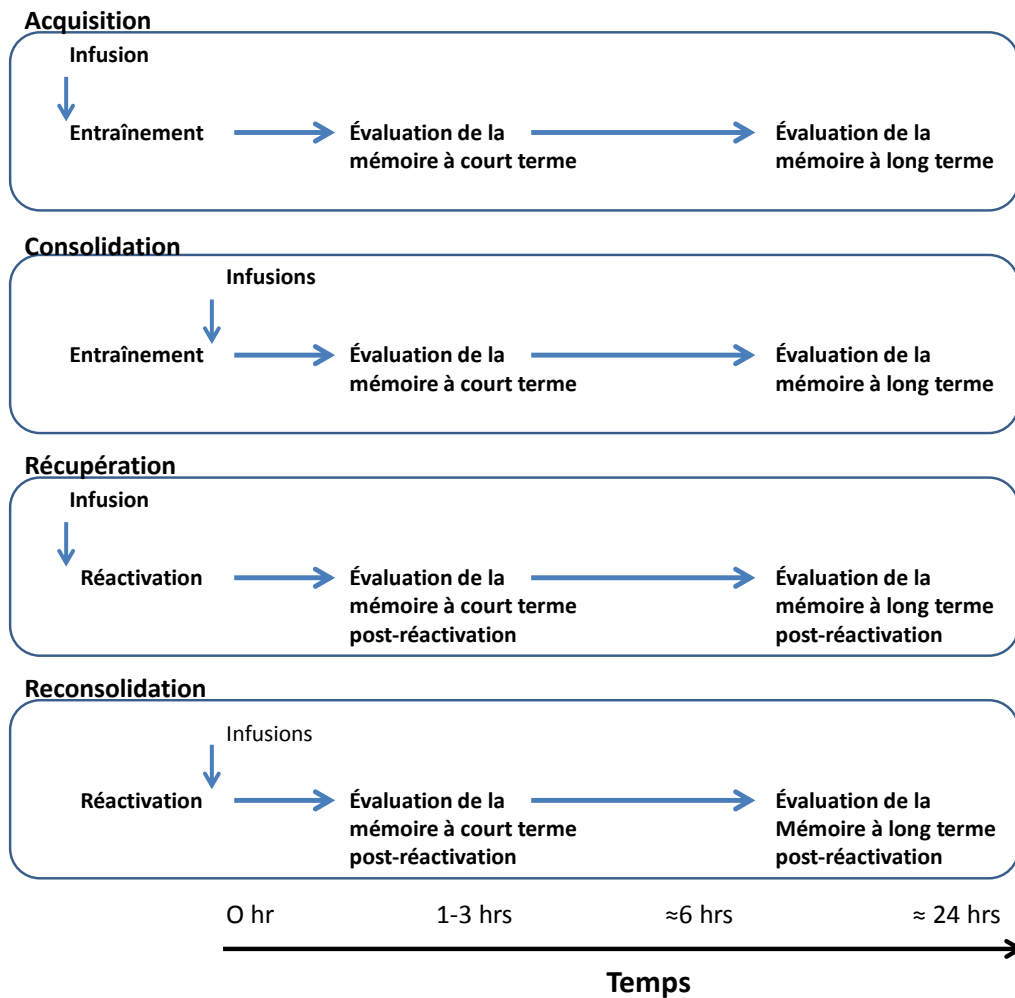


Figure 1. Manipulation d'un agent pharmacologique en fonction des différentes phases de la mémoire, figure adaptée de Rodrigues, Schafe et LeDoux (2004) et étendue à la reconsolidation.

Cependant, certains auteurs stipulent que chez les humains, on ne parvient pas à confirmer la présence du processus de reconsolidation avec un devis expérimental où l'agent amnésique est administré avant la réactivation du souvenir (Schiller & Phelps, 2011). Ces auteurs affirment que dans ces devis, ce n'est pas la reconsolidation qui est altérée, mais la récupération due à l'action de l'agent amnésique sur la mémoire à court terme post-réactivation. Toutefois, nous ne partageons pas le point de vue suggérant que le processus de

reconsolidation ne peut pas être visé dans ce type de devis. Bien que nous croyons que l'administration orale du propranolol avant la réactivation peut avoir un impact sur la récupération effectuée sous propranolol, la conséquence d'un tel effet est que l'interprétation des résultats deviennent difficile, car le propranolol pourrait avoir à la fois un effet sur la récupération et à la fois sur la reconsolidation. Par ailleurs, Rodrigues et al. (2004) expliquent que certains agents peuvent effectivement avoir un effet sur l'acquisition d'un souvenir et sur sa consolidation, mais que leurs effets sur la mémoire peuvent être dus à leur altération de la consolidation plutôt qu'à leurs effets sur l'acquisition. Ce principe pourrait également s'étendre au blocage de la reconsolidation avec le propranolol chez les humains. D'autre part, Schiller et Phelps (2011) proposent que le traitement visant à altérer la mémoire devrait être administré après la réactivation de manière à respecter les protocoles utilisés chez les animaux pour étudier la reconsolidation. Toutefois, tel que vu précédemment, avec une administration orale, on n'arrive pas à arrimer la fenêtre temporelle du propranolol avec les fenêtres temporelles de la consolidation et de la reconsolidation. De ce fait, un devis expérimental chez l'humain où le propranolol est administré immédiatement après la réactivation ne respecterait pas les protocoles chez les animaux qui eux s'assurent que la molécule soit active dans les premiers instants suivant son injection.

Lors de la seconde expérimentation, le temps d'administration a donc été modifié pour que le propranolol soit actif lors de la fenêtre temporelle de la consolidation et de la reconsolidation. Les résultats ont démontré que le propranolol est en mesure de bloquer la consolidation d'une histoire émotionnelle lorsqu'il est administré 60 à 75 minutes avant l'acquisition de l'histoire. De plus, s'il est administré 60 à 75 minutes avant le rappel de l'histoire (à la semaine 2) il est capable de bloquer la reconsolidation du souvenir tel qu'évalué

à la troisième semaine alors que les individus n'avaient pris aucune médication. L'étude a également mis en lumière un effet que nous n'avions pas prédit au départ : une diminution du rappel de l'histoire alors que les participants sont sous l'effet du propranolol à la semaine 2. Des résultats similaires ont également été mis en lumière par d'autres auteurs qui ont démontré que l'ingestion de propranolol, 90 minutes avant de réactiver le souvenir de mots neutres et émotionnels, nuit à la reconsolidation des mots émotionnels, mais non des mots neutres tel que révélé lors d'une tâche de rappel effectuée 1 jour plus tard (alors que les participants n'avaient pas pris de médication) (Kroes et al., 2010). Par ailleurs, ces auteurs ont également mis en lumière une diminution de la performance de rappel pour les mots émotionnels lorsque les participants sont sous propranolol au moment de la réactivation. De plus, des résultats similaires ont également été obtenus dans une étude utilisant du Metyrapone (un inhibiteur de la sécrétion de glucocorticoïde) comme agent amnésique pour cibler les souvenirs émotionnels (Marin, Hupbach, Maheu, Nader, & Lupien, 2011). Les résultats montrent que le rappel des informations émotionnelles a été altéré par la double dose de metyrapone (vs dose simple et placebo) et que cet effet s'est maintenu quatre jours plus tard lorsque les niveaux de glucocorticoïdes sont revenus à la normale. Soulignons néanmoins l'existence de certaines données qui semblent indiquer que le propranolol peut être efficace même s'il est administré immédiatement après la réactivation d'une trace mnésique. En effet, certains auteurs ont réussi à bloquer la reconsolidation du souvenir implicite d'un conditionnement de peur (réflexe de sursaut) (Soeter & Kindt, 2012) en administrant le propranolol immédiatement après la réactivation du souvenir. Cependant, tout comme Miller et al. (non publié), ils n'ont pas objectivé de diminution de la réponse galvanique. De plus, chez les sujets souffrant de TSPT, Brunet et al. (2008) ont démontré que l'administration de propranolol immédiatement après la

lecture du récit de leur trauma a réussi à diminuer la réactivité physiologique des participants à l'écoute du compte rendu de leur événement traumatique une semaine plus tard. Notons cependant que dans ces études, les souvenirs sont de type implicite et sont dotés d'une plus grande intensité émotionnelle que l'histoire utilisée dans notre protocole, qui, elle, fut évaluée comme étant modérément émotionnelle par les participants. En définitive, nous pouvons affirmer que la seconde expérience a démontré qu'un souvenir déjà bien consolidé peut être altéré suite à sa réactivation sous l'action du propranolol. Cette étude suggère aussi ce qui avait été proposé dans les études chez les animaux, c'est-à-dire que plusieurs événements moléculaires survenant lors de la consolidation, dont ceux liés à la voie AMPc/PKA/CREB, se réitéreraient, du moins en partie, au moment de la **reconsolidation** (Dudai, 2004; Nader, 2003; Sara, 2000b).

À noter que l'effet facilitateur de l'émotion sur la mémoire a été démontré au sein des expérimentations 1 et 2. En effet, les participants se souvenaient davantage de la section émotionnelle de l'histoire comparativement à la section neutre. De plus, les mesures psychophysiologiques recueillies lors de la présentation de l'histoire ont également objectivé une élévation de l'activation physiologique lors de la phase émotionnelle, et ce, dans l'ensemble des groupes expérimentaux. Ceci confirme que le protocole expérimental, composé de l'histoire émotionnelle, s'est révélé efficace à induire un état émotif chez les participants et donc subséquemment à améliorer leur mémoire pour la section émotionnelle. En outre, les données psychophysiologiques confirment qu'il est peu probable que l'effet du propranolol sur la mémoire émotionnelle soit expliqué par un engourdissement dû à la médication. Par ailleurs, puisque le paradigme expérimental était une histoire émotionnelle (mémoire

épisodique) et non un conditionnement de peur, l'hypothèse alternative que les résultats soient mieux expliqués par un processus d'extinction est éliminée.

Cependant, notre étude présente une limite liée à son devis. En effet, la mémoire fut évaluée à deux occasions différentes, mais avec le même questionnaire à choix multiple. Cette procédure a amené une amélioration générale des performances au score de rappel de la semaine 2 à la semaine 3. Dans un prochain protocole s'intéressant à la reconsolidation, il serait important de tenter de minimiser cet effet de retest. Par exemple, le souvenir de l'histoire pourrait être évalué et réactivé uniquement avec un rappel libre lors de la deuxième semaine et le questionnaire à choix multiple présenté uniquement à la semaine 3 lors de l'évaluation de la reconsolidation.

1.2. Déterminer le créneau de temps à l'intérieur duquel le propranolol est susceptible de bloquer la consolidation et la reconsolidation chez les humains

Les études chez les animaux ont démontré que les processus de consolidation (McGaugh, 2000) et de reconsolidation (Nader, 2003) s'effectuent à l'intérieur d'une fenêtre de temps définie. Ainsi, cette thèse contribue à nous informer sur le moment où le propranolol est le plus susceptible d'exercer son effet sur ces deux processus chez les humains. Les études chez les rongeurs ont révélé que des vagues d'événements cellulaires liés à la voie AMPc/PKA/CREB ont lieu dans l'**hippocampe** immédiatement après un apprentissage (0 h), mais qu'il y a également des secondes vagues d'événements qui ont lieu 3 h à 6 h après l'apprentissage. C'est à ces moments que les substances endogènes ou exogènes peuvent

moduler la consolidation via, entre autres, les récepteurs β -noradrénergique (Bevilaqua et al., 1997). Ainsi, l'infusion localisée (canule) de noradrénaline (substance β -agoniste) dans la région CA1 de l'**hippocampe** 0, 3 ou 6 heures après l'entraînement à une tâche d'évitement passif amène une forte facilitation de la mémoire 24 heures plus tard, alors que les injections faites à 1 h 30 ou 9 h après l'apprentissage n'ont aucun effet. De plus, l'infusion localisée de noradrénaline au sein de l'**amygdale** amène une facilitation de la mémoire lorsque l'infusion est effectuée immédiatement après l'apprentissage (0 h), mais pas 3 ou 6 heures après (Ardenghi et al., 1997; Bevilaqua et al., 1997). Ces études chez l'animal jettent un nouvel éclairage sur l'absence d'effet dans la première expérience et à la présence d'effet dans la seconde. En effet, lors de la première expérimentation (où le propranolol était administré immédiatement après), le propranolol était à son maximum de concentration environ 1 h 30 suite à l'encodage ou la réactivation, c'est-à-dire à un moment où la noradrénaline semble n'avoir aucune influence sur l'amygdale ou l'hippocampe. Ceci explique également l'échec d'autres études à altérer la consolidation ou la reconsolidation des souvenirs émotionnels chez l'humain avec une administration orale. Ainsi, dans l'étude de van Stegeren (2002) les participants ont ingéré le propranolol immédiatement avant l'encodage, ainsi le propranolol était à son maximum d'efficacité environ 1 h 30 après l'encodage de l'information. De même, Miller et al. (non publié) ont également échoué à bloquer la reconsolidation d'un souvenir émotionnel en administrant le propranolol 5 minutes après la réactivation de la trace mnésique, le propranolol étant actif environ 1 h 30 après la réactivation. Toutefois, lors de notre seconde expérimentation (où le propranolol était administré 60 à 75 minutes avant), le propranolol était actif à 0 h, c'est-à-dire au moment où la noradrénaline semble avoir une grande influence au sein de l'hippocampe (0 h) et de l'amygdale (0 h). Nos deux expériences semblent indiquer

que le blocage de la **consolidation** et de la **reconsolidation** avec le propranolol viserait des processus moléculaires prenant place dès les premiers instants suivant l'encodage ou la réactivation.

De plus, plusieurs études portant sur la reconsolidation chez les animaux ont mis en évidence le fait que le processus de reconsolidation se produit plus rapidement que celui de la consolidation (Anokhin, Tiunova, & Rose, 2002; Gordon, 1977; Gordon & Spear, 1973; Judge & Quartermain, 1982; Languille et al., 2009). Une étude ayant comme paradigme expérimental l'apprentissage spatial a démontré que la consolidation implique deux vagues de synthèse protéique au sein de l'hippocampe (immédiatement après l'apprentissage et 4 heures après l'apprentissage) alors que pour la reconsolidation une seule vague est nécessaire et elle a lieu immédiatement après la réactivation (Artinian et al., 2008). La fenêtre d'opportunité de la reconsolidation apparaît donc plus courte que celle de la consolidation.

1.3. Effet du propranolol sur la consolidation et la reconsolidation des éléments centraux et périphériques en fonction de leur valence

L'objectif du second article était de préciser l'effet du propranolol sur les éléments centraux et périphériques de l'histoire émotionnelle en fonction de leur valence, et ce, lors de la consolidation et de la reconsolidation. Pour ce faire, l'échantillon de la deuxième expérience fut utilisé. Les résultats ont démontré que l'effet du propranolol n'est pas équivalent sur tous les types de matériel et que son impact est différent en fonction de la phase mnésique (consolidation et reconsolidation). Le propranolol a réussi à bloquer la **consolidation** des

informations centrales qu'elles soient émotionnelles ou neutres. Un déficit de la consolidation des informations centrales-neutres n'était pourtant pas prédit. Ceci pourrait cependant être attribuable au fait qu'au sein de l'histoire émotionnelle, certains éléments dits « neutres » peuvent être néanmoins teintés d'une certaine émotion en raison de l'introduction d'éléments émotionnels dans la phase 2 de l'histoire. La présence d'une histoire similaire, mais émotionnellement neutre, telle que celle incluse dans l'article de Cahill et al. (1994), nous aurait aidés à clarifier cet aspect. Ensuite, en ce qui concerne la **reconsolidation**, nos résultats ont démontré que le propranolol a uniquement bloqué la reconsolidation des informations centrales-émotionnelles. Cependant, nous avons noté un effet qui n'avait pas été prédit au départ. En effet, nous avons observé qu'au moment de la réactivation, le propranolol a diminué le rappel des informations centrales-émotionnelles et centrales-neutres.

En somme, ces résultats suggèrent que l'activation des récepteurs β -adrénergiques apparaît essentielle pour la reconsolidation des souvenirs émotionnels et en particulier des éléments formant le cœur du souvenir émotionnel. Ils permettent probablement à l'amygdale d'exercer son influence sur l'hippocampe (Dolcos et al., 2005; Schwabe et al., 2012; Smith et al., 2006). Ces résultats apparaissent importants dans la perspective de créer un nouveau traitement pour traiter les psychopathologies qui ont comme facteur étiologique un souvenir émotionnel intense. Nos résultats proposent que le blocage de la reconsolidation avec le propranolol permettrait de viser plus spécifiquement les aspects les plus saillants et les plus émotifs d'un événement traumatique, ce qui représente un objectif thérapeutique majeur.

2. Diminuer la force d'un souvenir émotionnel implicite chez une population clinique

L'objectif du troisième article était de vérifier si le propranolol peut atténuer le souvenir implicite d'un événement traumatique chez des patients souffrant de trouble de stress post-traumatique chronique. Les résultats ont démontré que la réactivation de leur événement traumatique effectuée sous propranolol, pendant 6 semaines consécutives, a bloqué le souvenir implicite du trauma. En effet, le traitement a amené une diminution de la réponse psychophysiological lors de l'écoute du compte rendu de leur événement traumatique comparativement à un groupe placebo provenant d'un échantillon antérieur. Cette diminution fut maintenue 4 mois plus tard lors du suivi. Par ailleurs, ce niveau d'activation physiologique est caractéristique de l'absence de trouble de stress post-traumatique (Orr, Pitman, Lasko, & Herz, 1993). De plus, la réactivité physiologique au compte rendu du trauma est un signe cardinal du TSPT difficile à contrôler volontairement (Harrington & Antony, 2009; Orr & Pitman, 1993). Cette étude réplique aussi l'étude de Brunet et al. (2008) en plus de démontrer que les effets sur la mémoire implicite sont durables. Les résultats de notre étude sont par ailleurs cohérents avec les résultats des données cliniques publiées précédemment (Brunet et al., 2011) qui démontraient que le traitement avec le propranolol est parvenu à diminuer les symptômes de TSPT chez les participants.

Cependant, cette étude présente une limite importante liée au fait que le devis était un essai ouvert plutôt qu'un essai contrôlé. Le groupe placebo ne représente pas un groupe contrôle réellement comparable puisque les participants de ce groupe sont issus d'une étude antérieure et ont reçu une seule session de traitement comparativement à 6 chez les sujets ayant reçu le propranolol dans l'essai ouvert. D'autre part, une explication alternative pour

comprendre ces résultats serait de les attribuer à un processus d'extinction lors des 6 séances de lectures du récit de leur trauma. Toutefois, cette explication apparaît peu probable, car l'exposition au script traumatique (environ 15 minutes) était trop brève pour enclencher un processus d'extinction. En effet, dans les protocoles classiques de thérapie cognitivo-comportementale basée sur l'exposition, pour être efficace, le temps d'exposition varie entre 45 minutes et 60 minutes (Foa et al., 1999; Marks, Lovell, Noshirvani, Livanou, & Thrasher, 1998; Taylor et al., 2003). Par ailleurs, dans le cas de souvenirs intenses, les données animales indiquent qu'un temps d'exposition modéré (3 min) amène un processus de reconsolidation alors qu'un temps d'exposition prolongé (30 min) amène un processus d'extinction (Suzuki et al., 2004). Néanmoins, des études cliniques bien contrôlées avec un groupe placebo sont nécessaires pour clarifier l'effet du propranolol sur la reconsolidation des souvenirs traumatiques. Notons que si le blocage de la reconsolidation avec le propranolol s'avérait avoir un effet aussi ou plus efficace que l'extinction, ceci constituerait un traitement prometteur pour le TSPT. En effet, les traitements basés sur l'extinction comportent certaines limites. Ainsi, Bouton (1993) a émis l'hypothèse qu'à la suite d'un traitement basé sur l'extinction, la trace mnésique est toujours potentiellement accessible. Il propose que la contingence de renforcement entre le stimulus conditionné et le stimulus inconditionné (SC-SI) acquise lors de l'apprentissage initial constitue une trace mnésique indépendante de l'apprentissage subséquent où le stimulus conditionné ne prédit plus le renforcement (SC-sans SI: extinction). L'extinction représenterait donc une seconde trace mnésique qui se superposerait à la première. Ce seraient les indices contextuels qui détermineraient quelle trace mnésique est prédominante lorsque le stimulus conditionné est présenté. De cette façon, consécutivement à l'extinction, la trace mnésique ne serait pas disparue, mais inhibée par un réseau

d'interneurones en provenance du cortex préfrontal ventro-médian qui viendrait freiner l'activité de l'amygdale (Maren & Quirk, 2004; Sotres-Bayon, Bush, & LeDoux, 2004). Le blocage de la reconsolidation offre donc un traitement alternatif intéressant puisqu'il permettrait d'atténuer la trace mnésique plutôt que de la masquer avec un nouvel apprentissage. Il a d'ailleurs été démontré qu'à la suite d'un processus d'extinction, le souvenir d'un conditionnement est susceptible de refaire surface spontanément (Quirk, 2002). À long terme, le traitement avec le blocage de la reconsolidation pourrait donc maintenir ses bénéfices plus longtemps. Des auteurs ont d'ailleurs démontré que le blocage de la reconsolidation ne présentait pas les attributs comportementaux normalement observés lors de l'extinction, c'est-à-dire l'effet de reprise en fonction du contexte (*context-dependent renewal*), la récupération spontanée et la restauration du conditionnement (*reinstatement*) induit par le stimulus inconditionné (Duvarci & Nader, 2004).

3. Rôle de la reconsolidation et les facteurs qui la limitent ou la favorisent

La reconsolidation a été observée chez plusieurs espèces animales (vertébrées et invertébrées) et avec différents paradigmes expérimentaux (ex. conditionnement de peur, évitement passif, aversion gustative, reconnaissance d'objet, etc.) (pour une revue voir Besnard et al., 2012; Dudai & Eisenberg, 2004; Nader & Einarsson, 2010; Sara & Hars, 2006). Puisque ce phénomène est si fréquent, on peut s'interroger sur son rôle. Il a été proposé que la reconsolidation, en permettant la modification de l'information contenue au sein de la trace mnésique, représente une propriété dynamique et adaptative de la mémoire et, de façon plus générale, du système nerveux (Sara et Hars 2006). Les souvenirs sont souvent récupérés dans

des situations où d'autres informations complémentaires sont présentes. Ainsi, la plasticité de la trace mnésique d'un souvenir, grâce à sa réactivation, permettrait donc de clarifier la pertinence du souvenir et de le maintenir le cas échéant (Lee, 2009). Dans les devis expérimentaux, l'interruption du processus de mise à jour des souvenirs amènerait une amnésie, révélant du même coup le phénomène de la reconsolidation (Lee, 2009). Plusieurs auteurs s'entendent donc pour dire que la reconsolidation offrirait une occasion de mettre les souvenirs à jour, intégrer une nouvelle information au sein de la trace mnésique déjà existante ou encore lui permettre d'être fortifiée et donc, de durer dans le temps (Alberini, 2011; Dudai, 2006; Lee, 2009; Nader et al., 2000b; Sara & Hars, 2006).

Bien que la reconsolidation ait été observée chez plusieurs espèces et au sein de plusieurs systèmes mnésiques ceci ne signifie pas que tous les souvenirs se reconsolident en toutes circonstances. En effet, dès son élaboration, les auteurs de la théorie de la reconsolidation ont émis l'idée que certaines variables pourraient entrer en jeu pour déterminer dans quelle mesure un souvenir peut redevenir labile. On a évoqué comme variable possible, l'âge du souvenir, la complexité de la trace mnésique, la quantité de nouvelles informations qui doit être intégrée (Sara, 2000a), ou encore l'expérience antérieure avec le contexte d'apprentissage, le type de système mnésique impliqué ou l'état motivationnel du sujet au moment du rappel (Nader et al., 2000a). Par ailleurs, la somme des données s'accumulant sur le phénomène de la reconsolidation laisse effectivement apercevoir certaines bornes à l'intérieur desquelles les souvenirs peuvent se reconsolider (pour une revue voir Alberini, 2011; Besnard et al., 2012; Dudai & Eisenberg, 2004; Lee, 2009; Nader & Einarsson, 2010). Parmi ces facteurs, la force et l'âge de la trace mnésique, l'intensité de la réactivation ou encore la dose d'agent amnésique utilisée lors de la réactivation ont été relevés

(Alberini, 2011; Bustos, Maldonado, & Molina, 2009; Milekic & Alberini, 2002; Suzuki et al., 2004). Par exemple, des auteurs ont démontré qu'un souvenir âgé de 7 jours peut être altéré par un inhibiteur de synthèse protéique administré après la réactivation, dans une tâche d'évitement passif chez les rats. Toutefois, des souvenirs plus anciens, âgés de 14 ou 28 jours apparaissaient moins malléables lorsque soumis au même traitement (Milekic & Alberini, 2002). D'autre part, en ce qui a trait à la force de la trace, il a été démontré, dans une tâche de conditionnement de peur chez le rat, que les devis expérimentaux entraînant la formation d'une trace mnésique plus superficielle (1 seul choc) amènent le souvenir à être plus susceptible aux modifications à la suite de sa réactivation comparativement aux devis favorisant la formation d'une trace mnésique plus forte (3 chocs) (Suzuki et al., 2004). Par conséquent, la résistance des souvenirs à être modifiés en fonction de leur âge ou de leur force a amené des auteurs (Alberini, 2005, 2011; Dudai, 2012; Dudai & Eisenberg, 2004) à élaborer une théorie de la reconsolidation qui admet que les souvenirs se reconsolident lors de leur réactivation, mais qui stipule que plus les souvenirs sont anciens et forts, plus il est difficile de les modifier et qu'éventuellement seulement des changements minimes peuvent avoir lieu au sein de la trace mnésique. Ces auteurs émettent l'hypothèse qu'en réalité le processus de consolidation prend beaucoup plus de temps qu'initialement proposé (McGaugh 1966; McGaugh 2000) et que les souvenirs se stabilisent graduellement sur une très longue période de temps. Ils ont nommé leur hypothèse la « théorie de la *consolidation prolongée* ». En revanche, des études ont démontré que certaines des contraintes sur la reconsolidation peuvent être surpassées en ajustant quelques variables lors du traitement amnésique. Ainsi, les souvenirs fortement consolidés peuvent redevenir labiles si la durée de la réactivation est augmentée. En allongeant le temps d'exposition de 3 minutes à 10 minutes, un inhibiteur de

synthèse protéique peut alors altérer une trace mnésique plus forte ou un souvenir plus ancien (56 jours) (Suzuki et al., 2004). Une autre équipe de chercheurs, toujours dans une tâche de conditionnement de peur chez le rat, en plus de répliquer les résultats de Suzuki (2004), ont également identifié la dose d'agent amnésique comme étant un facteur important. En effet, ils ont démontré que même un souvenir ancien redevenait labile lors de sa réactivation si une dose plus élevée de midazolam était administrée (Bustos et al., 2009).

Dans notre étude, nous avons réussi à altérer la consolidation et la reconsolidation d'un souvenir émotionnel avec une dose de 0.67mg de propranolol par kilogramme (arrondi à 10 mg près). Cependant, plusieurs recherches ayant étudié la consolidation (Cahill et al., 1994; Maheu et al., 2004; van Stegeren et al., 1998) ou la reconsolidation (Kindt et al., 2009; Schwabe et al., 2012; Soeter & Kindt, 2011) ont utilisé une dose fixe de 40 mg, alors que d'autres études (étudiant la consolidation) ont utilisé une dose fixe de 80 mg (Maheu et al., 2004; van Stegeren et al., 2005). En outre, une étude chez les rats, a démontré que l'effet de la noradrénaline varie en fonction d'une courbe en « U » inversée (Roosendaal et al., 2008), la dose médiane favorisant davantage la consolidation comparativement à la faible dose ou à la forte dose. Cette étude a également révélé que l'efficacité du propranolol varie elle aussi en fonction de la dose administrée, la dose médiane étant la plus efficace. Ainsi, dans les études futures, il serait pertinent de vérifier l'efficacité de différentes doses de propranolol à diminuer la reconsolidation des souvenirs émotionnels chez les humains. De plus, il serait important de vérifier si la dose de propranolol doit également être ajustée en fonction du sexe des individus et fonction de la prise de contraceptif hormonal ou non. En effet, certaines études suggèrent qu'il existerait une différence entre les hommes et les femmes quant à la capacité du propranolol à atténuer la consolidation d'une histoire émotionnelle (Cahill & van Stegeren,

2003; Maheu et al., 2004). En effet, il semble que les hommes et les femmes ne métabolisent pas le propranolol de la même façon (Gilmore, Gal, Gerber, & Nies, 1992). De même, la prise de contraceptif hormonal aurait un impact sur la rétention d'une histoire émotionnelle (Nielsen, Ertman, Lakhani, & Cahill, 2011). En effet, l'estrogène amène une augmentation de la sécrétion de noradrénaline et la sensibilisation des récepteurs noradrénergiques (Herbison, Simonian, Thanky, & Bicknell, 2000). Il apparaît donc important de vérifier si une disparité entre les sexes et entre la prise de contraception affectent le blocage de la reconsolidation avec le propranolol. Malheureusement dans les deux expériences chez les sujets sains et au sein de l'étude chez les sujets souffrant de TSPT, nous avons trop peu de sujets pour pouvoir conduire de telles analyses.

En outre, d'autres études apparaissent essentielles pour mieux clarifier les différents facteurs pouvant influencer la reconsolidation chez les humains. Ainsi, augmenter le délai entre l'acquisition des informations et la réactivation du souvenir sous l'effet du propranolol permettrait de vérifier dans quelle mesure un souvenir déclaratif deviendrait résistant aux changements en fonction de son âge. D'autre part, un devis où en plus de mesurer le souvenir déclaratif d'une histoire on pourrait également en mesurer le souvenir implicite permettrait de vérifier quels types de mémoire sont les plus sujets à être atténués par le propranolol.

4. Conclusion

L'objectif de cette thèse doctorale était, en premier lieu, de vérifier l'efficacité du propranolol à altérer la consolidation, mais surtout la reconsolidation d'un souvenir émotionnel chez des sujets sains et de déterminer le moment d'administration le plus susceptible de produire des effets sur la mémoire. Nous avons mis en lumière que le propranolol arrive à

bloquer la consolidation et la reconsolidation d'un souvenir émotionnel uniquement s'il est actif lors de la fenêtre d'opportunité de la consolidation et de la reconsolidation, c'est-à-dire s'il est administré 60-75 minutes avant l'encodage et la réactivation. Par ailleurs, lors de la reconsolidation, son action cible préférentiellement les éléments les plus émotionnels et les plus centraux du souvenir. Ceci est de bon augure dans l'optique de créer un nouveau traitement pour le trouble de stress post-traumatique.

Dans un deuxième temps, nous voulions vérifier si le blocage de la reconsolidation avec le propranolol pouvait effectivement diminuer la mémoire implicite d'un événement traumatique chez des personnes souffrant de TSPT. Cette étude a démontré que le blocage de la reconsolidation avec le propranolol s'avère être une avenue thérapeutique prometteuse, car elle permet de réduire la réactivité physiologique des individus lors du compte rendu de leur trauma. La réactivité physiologique étant très difficile à feindre ou à masquer (Harrington & Antony, 2009; Orr & Pitman, 1993), ces résultats représentent une preuve tangible de l'efficacité du propranolol. Néanmoins, le devis expérimental choisi étant limité du point de vue méthodologique, il apparaît nécessaire de réaliser des essais cliniques mieux contrôlés.

Depuis sa création, la théorie de la reconsolidation a permis d'offrir une explication pertinente au fait que lorsque réactivés les souvenirs peuvent être modifiés. Toutefois, elle soulève également plusieurs questions. En effet, des auteurs, travaillant essentiellement avec des modèles chez les animaux, se sont interrogés sur les conditions qui amènent les souvenirs à se reconsolider, à rester intacts ou plutôt à favoriser la création d'une nouvelle trace mnésique (par exemple lors de l'extinction) (Alberini, 2011; Besnard et al., 2012; Dudai & Eisenberg, 2004; Lee, 2009; Nader & Einarsson, 2010). Des recherches futures sur des

participants humains semblent essentielles pour vérifier quelles sont les conditions qui favorisent la reconsolidation des souvenirs chez notre espèce. Par exemple, augmenter le délai entre l'acquisition des informations et la réactivation du souvenir permettrait de vérifier dans quelle mesure un souvenir déclaratif deviendrait résistant aux changements en fonction de son âge. En somme, comme le proposait Dudai (2004), les débats en cours dans le domaine de la mémoire aboutiront forcément à des modèles théoriques qui seront plus fidèles à la réalité et la complexité des processus mnésiques.

Bibliographie

- Abrari, K., Rashidy-Pour, A., Semnani, S., & Fathollahi, Y. (2008). Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: dependence upon training intensity. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(2), 178-184. doi: 10.1016/j.nlm.2007.07.005
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R., & Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learning & Memory*, 4(3), 291-300.
- Adolphs, R., Denburg, N. L., & Tranel, D. (2001). The amygdala's role in long-term declarative memory for gist and detail. *Behavioral Neuroscience*, 115(5), 983-992.
- Alberini, C. M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends in Neuroscience*, 28(1), 51-56. doi: S0166-2236(04)00355-8 [pii] 10.1016/j.tins.2004.11.001
- 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. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00012
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5* (5th ed. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR* (4th, text revision ed.). Washington: American Psychiatric Association.
- Anokhin, K. V., Tiunova, A. A., & Rose, S. P. (2002). Reminder effects - reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *The European Journal of Neuroscience*, 15(11), 1759-1765. doi: 2023 [pii]
- Ardenghi, P., Barros, D., Izquierdo, L. A., Bevilaqua, L., Schroder, N., Quevedo, J., . . . Izquierdo, I. (1997). Late and prolonged post-training memory modulation in entorhinal and parietal cortex by drugs acting on the cAMP/protein kinase A signalling pathway. *Behavioural Pharmacology*, 8(8), 745-751.
- Artinian, J., McGaugh, A. M., De Jaeger, X., Mouldous, L., Frances, B., & Roullet, P. (2008). Protein degradation, as with protein synthesis, is required during not only long-term spatial memory consolidation but also reconsolidation. *The European Journal of Neuroscience*, 27(11), 3009-3019. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06262.x
- Atsak, P., Hauer, D., Campolongo, P., Schelling, G., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2012). Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(9), 3504-3509. doi: 10.1073/pnas.1200742109

- Bachelier, J. (2005). Les troubles de mémoire et les systèmes de mémoire. In T. Botez-Marquard & F. Boller (Eds.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement* (troisième ed., pp. 391-413). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Bauer, M. R., Ruef, A. M., Pineles, S. L., Japuntich, S. J., Macklin, M. L., Lasko, N. B., & Orr, S. P. (2013). Psychophysiological assessment of PTSD: a potential research domain criteria construct. *Psychological Assessment, 25*(3), 1037-1043. doi: 10.1037/a0033432
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science, 269*(5227), 1115-1118.
- Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Progress in Neurobiology, 99*(1), 61-80. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.07.002
- Bevilaqua, L., Ardenghi, P., Schroder, N., Bromberg, E., Quevedo, J., Schmitz, P. K., . . . Izquierdo, I. (1997). Agents that affect cAMP levels or protein kinase A activity modulate memory consolidation when injected into rat hippocampus but not amygdala. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 30*(8), 967-970.
- Bouton, M. E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin, 114*(1), 80-99.
- Bradley, M. M. (2009). Natural selective attention: orienting and emotion. *Psychophysiology, 46*(1), 1-11. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00702.x
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., . . . Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry, 152*(7), 973-981.
- Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*(5), 748-766.
- Brown, P., & Kulik, J. (1977). Flashbulb memories. *Cognition, 5*(1), 73-99.
- Brunet, A., Ashbaugh, A. R., Saumier, D., Nelson, M., Pitman, R. K., Tremblay, J., . . . Birmes, P. (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. doi: S0022-3956(07)00092-1 [pii] 10.1016/j.jpsychires.2007.05.006
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., . . . Pitman, R. K. (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. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222f36000004714-201108000-00032 [pii]

- Brunet, A., Weiss, D. S., Metzler, T. J., Best, S. R., Neylan, T. C., Rogers, C., . . . Marmar, C. R. (2001). The Peritraumatic Distress Inventory: a proposed measure of PTSD criterion A2. *The American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1480-1485.
- Burke, A., Heuer, F., & Reisberg, D. (1992). Remembering emotional events. *Memory & Cognition*, 20(3), 277-290.
- Bustos, S. G., Maldonado, H., & Molina, V. A. (2009). Disruptive effect of midazolam on fear memory reconsolidation: decisive influence of reactivation time span and memory age. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 446-457. doi: 10.1038/npp.2008.75npp200875 [pii]
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and Cognition*, 4(4), 410-421. doi: 10.1006/ccog.1995.1048
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1996). Modulation of memory storage. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 237-242. doi: S0959-4388(96)80078-X [pii]
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neurosciences*, 21(7), 294-299.
- Cahill, L., Pham, C. A., & Setlow, B. (2000). Impaired memory consolidation in rats produced with beta-adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74(3), 259-266. doi: 10.1006/nlme.1999.3950
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702-704. doi: 10.1038/371702a0
- 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. doi: S1074742702000199 [pii]
- Carson, M. A., Paulus, L. A., Lasko, N. B., Metzger, L. J., Wolfe, J., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2000). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder in Vietnam nurse veterans who witnessed injury or death. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(5), 890-897.
- Charney, D. S., Deutch, A. Y., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Davis, M. (1993). Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50(4), 295-305.
- Cheval, H., Chagneau, C., Levasseur, G., Veyrac, A., Faucon-Biguet, N., Laroche, S., & Davis, S. (2012). Distinctive features of Egr transcription factor regulation and DNA binding activity in CA1 of the hippocampus in synaptic plasticity and consolidation and reconsolidation of fear memory. *Hippocampus*, 22(3), 631-642. doi: 10.1002/hipo.20926
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.

- Conversi, D., Cruciani, F., Accoto, A., & Cabib, S. (2014). Positive emotional arousal increases duration of memory traces: different role of dopamine D1 receptor and beta-adrenoceptor activation. *Pharmacology, biochemistry & behavior*, *122*, 158-163. doi: 10.1016/j.pbb.2014.04.001
- Davis, & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychological Bulletin*, *96*(3), 518-559.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, *15*, 353-375. doi: 10.1146/annurev.ne.15.030192.002033
- 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. doi: 10.1002/da.20803
- Debiec, J., Doyere, V., Nader, K., & LeDoux, J. E. (2006). Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(9), 3428-3433. doi: 0507168103 [pii]10.1073/pnas.0507168103
- Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, *129*(2), 267-272. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.018
- Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2006). Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*, 521-524. doi: 1071/1/521 [pii]10.1196/annals.1364.056
- DeVietti, T. L., & Hopfer, T. M. (1974). Reinstatement of memory in rats: dependence upon two forms of retrieval deficit following electroconvulsive shock. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *86*(6), 1090-1099.
- DeZazzo, J., & Tully, T. (1995). Dissection of memory formation: from behavioral pharmacology to molecular genetics. *Trends in Neurosciences*, *18*(5), 212-218. doi: 0166-2236(95)93905-D [pii]
- Diergaarde, L., Schoffmeier, A. N., & De Vries, T. J. (2006). Beta-adrenoceptor mediated inhibition of long-term reward-related memory reconsolidation. *Behavioural Brain Research*, *170*(2), 333-336. doi: 10.1016/j.bbr.2006.02.014
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(7), 2626-2631. doi: 0409848102 [pii] 10.1073/pnas.0409848102
- Dornelles, A., de Lima, M. N., Graziotin, M., Presti-Torres, J., Garcia, V. A., Scalco, F. S., . . . Schroder, N. (2007). Adrenergic enhancement of consolidation of object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *88*(1), 137-142. doi: 10.1016/j.nlm.2007.01.005

- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, *55*, 51-86. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.142050
- Dudai, Y. (2006). Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(2), 174-178. doi: S0959-4388(06)00035-3[pii]10.1016/j.conb.2006.03.010
- Dudai, Y. (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 227-247. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150500
- Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, *44*(1), 93-100. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.003S0896627304005720 [pii]
- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, *24*(42), 9269-9275. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2971-04.2004
- Eustache, F., Desgranges, B., & Messlerli, P. (1996). [Edouard Claparede and human memory]. *Revue Neurologique*, *152*(10), 602-610.
- Fanselow, M. S., & LeDoux, J. E. (1999). Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron*, *23*(2), 229-232.
- Ferry, B., & McGaugh, J. L. (1999). Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *72*(1), 8-12. doi: 10.1006/nlme.1998.3904
- Fikretoglu, D., Brunet, A., Best, S., Metzler, T., Delucchi, K., Weiss, D. S., . . . Marmar, C. (2006). The relationship between peritraumatic distress and peritraumatic dissociation: an examination of two competing models. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *194*(11), 853-858. doi: 10.1097/01.nmd.0000244563.22864.fl100005053-200611000-00007 [pii]
- Foa, E. B., Dancu, C. V., Hembree, E. A., Jaycox, L. H., Meadows, E. A., & Street, G. P. (1999). A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing posttraumatic stress disorder in female assault victims. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *67*(2), 194-200.
- Fowles, D. C., Christie, M. J., Edelberg, R., Grings, W. W., Lykken, D. T., & Venables, P. H. (1981). Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, *18*(3), 232-239.
- Freeman, F. M., Rose, S. P., & Scholey, A. B. (1995). Two time windows of anisomycin-induced amnesia for passive avoidance training in the day-old chick. *Neurobiology of Learning and Memory*, *63*(3), 291-295. doi: S1074-7427(85)71034-9 [pii] 10.1006/nlme.1995.1034
- Gallagher, M., Kapp, B. S., Frysinger, R. C., & Rapp, P. R. (1980). beta-Adrenergic manipulation in amygdala central n. alters rabbit heart rate conditioning. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *12*(3), 419-426.

- Gallagher, M., Kapp, B. S., Musty, R. E., & Driscoll, P. A. (1977). Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science*, *198*(4315), 423-425.
- Gazarini, L., Stern, C. A., Carobrez, A. P., & Bertoglio, L. J. (2013). Enhanced noradrenergic activity potentiates fear memory consolidation and reconsolidation by differentially recruiting alpha1- and beta-adrenergic receptors. *Learning & Memory*, *20*(4), 210-219. doi: 10.1101/lm.030007.112
- Gilmore, D. A., Gal, J., Gerber, J. G., & Nies, A. S. (1992). Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *261*(3), 1181-1186.
- Gold, P. E., & Greenough, W. T. (2001). *Memory Consolidation: Essays in Honor of James L. McGaugh*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Gordon, W. C. (1977). Susceptibility of a reactivated memory to the effects of strychnine: a time-dependent phenomenon. *Physiology & Behavior*, *18*(1), 95-99. doi: 0031-9384(77)90099-3 [pii]
- Gordon, W. C., & Spear, N. E. (1973). The effects of strychnine on recently acquired and reactivated passive avoidance memories. *Physiology & Behavior*, *10*(6), 1071-1075.
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *11*(3), 501-518.
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *11*(1), 77-89.
- Grillon, C., Cordova, J., Morgan, C. A., Charney, D. S., & Davis, M. (2004). Effects of the beta-blocker propranolol on cued and contextual fear conditioning in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *175*(3), 342-352. doi: 10.1007/s00213-004-1819-5
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience*, *2*(3), 289-293. doi: 10.1038/6404
- Harrington, J. L., & Antony, M. M. (2009). Assessment of Anxiety Disorders. In M. M. Antony & M. B. Stein (Eds.), *Oxford handbook of anxiety and related disorders* (pp. pp. 277-291). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Hatfield, T., Spanis, C., & McGaugh, J. L. (1999). Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC. *Brain Research*, *835*(2), 340-345. doi: S0006-8993(99)01566-8 [pii]
- Herbison, A. E., Simonian, S. X., Thanky, N. R., & Bicknell, R. J. (2000). Oestrogen modulation of noradrenaline neurotransmission. *Novartis Foundation Symposium*, *230*, 74-85; discussion 85-93.

- Hoffman, B. B. (2001). Catecholamines, Sympathomimetic drugs and Adrenergic Receptor Antagonists. In L. E. L. J. G. Hardman, & A. G. Gilman. (Ed.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (pp. 215-268). New York: McGraw-Hill.
- Hoge, E. A., Worthington, J. J., Nagurney, J. T., Chang, Y., Kay, E. B., Feterowski, C. M., . . . Pitman, R. K. (2012). Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *18*(1), 21-27. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00227.x
- Horne, C. A., Rodriguez, W. A., Wright, T. P., & Padilla, J. L. (1997). Time-dependent effects of fructose on the modulation of a reactivated memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *21*(4), 649-658.
- IBM Corp. (2012). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Introini-Collison, I. B., Castellano, C., & McGaugh, J. L. (1994). Interaction of GABAergic and beta-noradrenergic drugs in the regulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*, *61*(2), 150-155.
- Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1997). Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, *68*(3), 285-316. doi: S1074-7427(97)93799-0 [pii]10.1006/nlme.1997.3799
- Judge, M. E., & Quartermain, D. (1982). Characteristics of retrograde amnesia following reactivation of memory in mice. *Physiology & Behavior*, *28*(4), 585-590.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, *294*(5544), 1030-1038. doi: 10.1126/science.1067020
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). 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. doi: 62/6/593 [pii]10.1001/archpsyc.62.6.593
- 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. doi: nn.2271 [pii]10.1038/nn.2271
- Kroes, M. C., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2010). Beta-adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement. *The Journal of Neuroscience*, *30*(11), 3959-3963. doi: 30/11/3959 [pii]10.1523/JNEUROSCI.5469-09.2010
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature reviews. Neuroscience*, *7*(1), 54-64. doi: nrn1825 [pii]10.1038/nrn1825
- LaLumiere, R. T., Buen, T. V., & McGaugh, J. L. (2003). Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning. *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *23*(17), 6754-6758.

- LaLumiere, R. T., Nguyen, L. T., & McGaugh, J. L. (2004). Post-training intrabasolateral amygdala infusions of dopamine modulate consolidation of inhibitory avoidance memory: involvement of noradrenergic and cholinergic systems. *European Journal of Neuroscience*, *20*(10), 2804-2810. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03744.x
- Lanciano, T., Curci, A., & Semin, G. R. (2010). The emotional and reconstructive determinants of emotional memories: an experimental approach to flashbulb memory investigation. *Memory*, *18*(5), 473-485. doi: 10.1080/09658211003762076
- Languille, S., Davis, S., Richer, P., Alcacer, C., Laroche, S., & Hars, B. (2009). Extracellular signal-regulated kinase activation is required for consolidation and reconsolidation of memory at an early stage of ontogenesis. *The European Journal of Neuroscience*, *30*(10), 1923-1930. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06971.xEJN6971 [pii]
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, *44*(12), 1229-1238. doi: S0006-3223(98)00282-0 [pii]
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Lee, J. L. (2009). Reconsolidation: maintaining memory relevance. *Trends in Neurosciences*, *32*(8), 413-420. doi: 10.1016/j.tins.2009.05.002S0166-2236(09)00102-7 [pii]
- Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, *86*(5), 1054-1083.
- Liang, K. C., Hu, S. J., & Chang, S. C. (1996). Formation and retrieval of inhibitory avoidance memory: differential roles of glutamate receptors in the amygdala and medial prefrontal cortex. *The Chinese Journal of Physiology*, *39*(3), 155-166.
- Liang, K. C., Juler, R. G., & McGaugh, J. L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research*, *368*(1), 125-133.
- Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *38*(4), 222-231. doi: 10.1503/jpn.120111
- Loftus, E. F. (1981). Natural and unnatural cognition. *Cognition*, *10*(1-3), 193-196.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *24*(1), 1-27. doi: S0165017397000040 [pii]
- Maheu, F. S., Joobar, R., Beaulieu, S., & Lupien, S. J. (2004). Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term declarative memory for emotionally arousing material. *Behavioral Neuroscience*, *118*(2), 420-428. doi: 10.1037/0735-7044.118.2.4202004-12681-019 [pii]
- Maren, S., & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(11), 844-852. doi: 10.1038/nrn1535

- 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. doi: 10.1210/jc.2011-0226
- Marino, M. R., Dey, M., Garg, D. C., Jallad, N. S., Dorick, D. M., Martinez, J. J., & Weidler, D. J. (1987). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-acting propranolol 60-mg capsules: a comparative evaluation. *Journal of Clinical Pharmacology*, 27(11), 885-891.
- Marks, I., Lovell, K., Noshirvani, H., Livanou, M., & Thrasher, S. (1998). Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive restructuring: a controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 55(4), 317-325.
- Maroun, M., & Akirav, I. (2008). Arousal and stress effects on consolidation and reconsolidation of recognition memory. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 394-405. doi: 10.1038/sj.npp.1301401
- McCleery, J. M., & Harvey, A. G. (2004). Integration of psychological and biological approaches to trauma memory: implications for pharmacological prevention of PTSD. *Journal of Traumatic Stress*, 17(6), 485-496. doi: 10.1007/s10960-004-5797-5
- McGaugh, J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153(3742), 1351-1358.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251. doi: 8182 [pii]
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157
- McGaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13508-13514.
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 205-210. doi: S0959438802003069 [pii]
- McIntyre, C. K., Hatfield, T., & McGaugh, J. L. (2002). Amygdala norepinephrine levels after training predict inhibitory avoidance retention performance in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 16(7), 1223-1226.
- McIntyre, C. K., Miyashita, T., Setlow, B., Marjon, K. D., Steward, O., Guzowski, J. F., & McGaugh, J. L. (2005). Memory-influencing intra-basolateral amygdala drug infusions modulate expression of Arc protein in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10718-10723. doi: 10.1073/pnas.0504436102

- Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36(3), 521-525. doi: S0896627302009765 [pii]
- Miller, R. R., & Matzel, L. D. (2000). Memory involves far more than 'consolidation'. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1(3), 214-216. doi: 10.1038/35044578
- Miller, R. R., Ott, C. A., Berk, A. M., & Springer, A. D. (1974). Appetitive memory restoration after electro-convulsive shock in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(4), 717-723.
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome : 14-year follow-up of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3), 215-234.
- Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 160(3827), 554-555.
- Moscovitch, M., & Nadel, L. (1998). Consolidation and the hippocampal complex revisited: in defense of the multiple-trace model. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(2), 297-300. doi: S0959-4388(98)80155-4 [pii]
- Müller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle beitrage zur lehre vom gedachtnis. (Experimental contribution to the science of memory). *Zeitschrift für Psychology. Ergänzungsband (Suppl.1)*, 1-300.
- Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2010). Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learning & Memory*, 17(6), 306-313. doi: 17/6/306 [pii]10.1101/lm.1794710
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217-227. doi: S0959-4388(97)80010-4 [pii]
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences*, 26(2), 65-72. doi: S0166223602000425 [pii]
- Nader, K., & Einarsson, E. O. (2010). Memory reconsolidation: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 27-41. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05443.x NYAS5443 [pii]
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000a). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726. doi: 10.1038/35021052
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000b). The labile nature of consolidation theory. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1(3), 216-219. doi: 10.1038/35044580
- Nielsen, S. E., Ertman, N., Lakhani, Y. S., & Cahill, L. (2011). Hormonal contraception usage is associated with altered memory for an emotional story. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(2), 378-384. doi: 10.1016/j.nlm.2011.06.013S1074-7427(11)00124-9 [pii]

- Nielson, K. A., & Jensen, R. A. (1994). Beta-adrenergic receptor antagonist antihypertensive medications impair arousal-induced modulation of working memory in elderly humans. *Behavioral and Neural Biology*, *62*(3), 190-200.
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of Experimental Psychology. General*, *129*(2), 242-261.
- Okamura, N., Garau, C., Duangdao, D. M., Clark, S. D., Jungling, K., Pape, H. C., & Reinscheid, R. K. (2011). Neuropeptide S enhances memory during the consolidation phase and interacts with noradrenergic systems in the brain. *Neuropsychopharmacology*, *36*(4), 744-752. doi: 10.1038/npp.2010.207
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Pineles, S. L., Chang, Y., & Pitman, R. K. (2012). Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *2*(1), 8. doi: 10.1186/2045-5380-2-8
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Metzger, L. J., Berry, N. J., Ahern, C. E., & Pitman, R. K. (1998). Psychophysiological assessment of women with posttraumatic stress disorder resulting from childhood sexual abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *66*(6), 906-913.
- 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.
- Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1993). Psychophysiological assessment of attempts to simulate posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *33*(2), 127-129.
- Orr, S. P., Pitman, R. K., Lasko, N. B., & Herz, L. R. (1993). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in World War II and Korean combat veterans. *Journal of Abnormal Psychology*, *102*(1), 152-159.
- Orr, S. P., & Roth, W. T. (2000). Psychophysiological assessment: clinical applications for PTSD. *Journal of Affect Disorders*, *61*(3), 225-240. doi: S0165032700003402 [pii]
- Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L., & Weiss, D. S. (2003). Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *129*(1), 52-73.
- Packard, M. G., & Teather, L. A. (1998). Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiology of Learning and Memory*, *69*(2), 163-203. doi: 10.1006/nlme.1997.3815
- Peper, M., Karcher, S., Wohlfarth, R., Reinshagen, G., & LeDoux, J. E. (2001). Aversive learning in patients with unilateral lesions of the amygdala and hippocampus. *Biological Psychology*, *58*(1), 1-23. doi: S0301-0511(01)00098-9 [pii]
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 198-202. doi: 10.1016/j.conb.2004.03.015S0959438804000479 [pii]

- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *106*(2), 274-285.
- Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, *26*(3), 221-223.
- Pitman, R. K., & Delahanty, D. L. (2005). Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *CNS Spectrums*, *10*(2), 99-106.
- Pitman, R. K., Orr, S. P., Foa, D. F., de Jong, J. B., & Claiborn, J. M. (1987). Psychophysiologic assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Archives of General Psychiatry*, *44*(11), 970-975.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., . . . Orr, S. P. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, *51*(2), 189-192. doi: S0006322301012793 [pii]
- 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. doi: 13/1/27 [pii]10.1101/lm.91206
- Prado-Alcala, R. A., Diaz del Guante, M. A., Garin-Aguilar, M. E., Diaz-Trujillo, A., Quirarte, G. L., & McGaugh, J. L. (2006). Amygdala or hippocampus inactivation after retrieval induces temporary memory deficit. *Neurobiology of Learning and Memory*, *86*(2), 144-149. doi: 10.1016/j.nlm.2006.01.006
- Przybylski, J., Roullet, P., & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience*, *19*(15), 6623-6628.
- Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research*, *84*(1-2), 241-246.
- Quartermain, D., McEwen, B. S., & Azmitia, E. C., Jr. (1970). Amnesia produced by electroconvulsive shock or cycloheximide: conditions for recovery. *Science*, *169*(3946), 683-686.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, *9*(6), 402-407. doi: 10.1101/lm.49602
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 376-382. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.004
- Reed, J. M., & Squire, L. R. (1998). Retrograde amnesia for facts and events: findings from four new cases. *The Journal of Neuroscience*, *18*(10), 3943-3954.

- Reist, C., Duffy, J. G., Fujimoto, K., & Cahill, L. (2001). beta-Adrenergic blockade and emotional memory in PTSD. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(4), 377-383. doi: doi:10.1017/S1461145701002607S1461145701002607 [pii]
- Richardson, M. P., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3), 278-285. doi: 10.1038/nn1190nn1190 [pii]
- Roden, D. M. (2006). Principe de pharmacologie clinique. In D. L. Kasper, E. Braunwald, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison principe de médecine interne* (16e édition ed., pp. 13-25). Paris: Médecine-Sciences Flammarion.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44(1), 75-91. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.014
- 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. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.01.009
- Rodriguez, W. A., Horne, C. A., & Padilla, J. L. (1999). Effects of glucose and fructose on recently reactivated and recently acquired memories. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23(7), 1285-1317.
- Roozendaal, B., Castello, N. A., Vedana, G., Barsegyan, A., & McGaugh, J. L. (2008). Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(3), 576-579. doi: 10.1016/j.nlm.2008.06.010
- Row, B. W., & Dohanich, G. P. (2008). Post-training administration of corticotropin-releasing hormone (CRH) enhances retention of a spatial memory through a noradrenergic mechanism in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(4), 370-378. doi: 10.1016/j.nlm.2007.10.008
- Sara, S. J. (2000a). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learning & Memory*, 7(2), 73-84.
- Sara, S. J. (2000b). Strengthening the shaky trace through retrieval. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1(3), 212-213. doi: 10.1038/35044575
- Sara, S. J., & Hars, B. (2006). In memory of consolidation. *Learning & Memory*, 13(5), 515-521. doi: 13/5/515 [pii]10.1101/lm.338406
- SAS Institute Inc. (2011). *SAS/STAT 9.3 User's Guide: The DISCRIM Procedure, Chapter 32* (pp. 1974-2069). Cary, NC: SAS Institute, Inc.
- Schacter, D. L. (1987). Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Human Neurobiology*, 6(2), 107-118.
- Schafe, G. E., Nader, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2001). Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends in Neurosciences*, 24(9), 540-546.

- Schiller, D., & Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 24. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00024
- Schwabe, L., Nader, K., Wolf, O. T., Beaudry, T., & Pruessner, J. C. (2012). Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biological Psychiatry*, 71(4), 380-386. doi: S0006-3223(11)01041-9 [pii] 10.1016/j.biopsych.2011.10.028
- Segal, S. K., & Cahill, L. (2009). Endogenous noradrenergic activation and memory for emotional material in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1263-1271. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.020
- Shalev, A. Y., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1993). Psychophysiologic assessment of traumatic imagery in Israeli civilian patients with posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150(4), 620-624.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (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.
- Smith, A. P., Stephan, K. E., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2006). Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron*, 49(4), 631-638. doi: S0896-6273(06)00008-0 [pii] 10.1016/j.neuron.2005.12.025
- Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(1), 30-41. doi: S1074-7427(10)00062-6 [pii]10.1016/j.nlm.2010.03.004
- Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: pharmacological and behavioral manipulations. *Learning & Memory*, 18(6), 357-366. doi: 18/6/357 [pii]10.1101/lm.2148511
- Soeter, M., & Kindt, M. (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1204-1215. doi: npp2011307 [pii] 10.1038/npp.2011.307
- Sotres-Bayon, F., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2004). Emotional perseveration: an update on prefrontal-amygdala interactions in fear extinction. *Learning & Memory*, 11(5), 525-535. doi: 10.1101/lm.79504
- Squire, L. R. (1987). The organization and neural substrates of human memory. *International Journal of Neurology*, 21-22, 218-222.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177. doi: S1074-7427(04)00073-5 [pii] 10.1016/j.nlm.2004.06.005
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169-177. doi: 0959-4388(95)80023-9 [pii]

- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*, *11*(4), 170-175. doi: 0166-2236(88)90144-0 [pii]
- Stein, M. B., Walker, J. R., Hazen, A. L., & Forde, D. R. (1997). Full and partial posttraumatic stress disorder: findings from a community survey. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(8), 1114-1119.
- Sterpenich, V., D'Argembeau, A., Desseilles, M., Balteau, E., Albouy, G., Vandewalle, G., . . . Maquet, P. (2006). The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *The Journal of Neuroscience*, *26*(28), 7416-7423. doi: 26/28/7416 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.1001-06.2006
- Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(31), 11454-11458. doi: 10.1073/pnas.04042821010404282101 [pii]
- 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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004 24/20/4787 [pii]
- Taylor, S., Thordarson, D. S., Maxfield, L., Fedoroff, I. C., Lovell, K., & Ogradniczuk, J. (2003). Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *71*(2), 330-338.
- Telegdy, G., Tiricz, H., & Adamik, A. (2005). Involvement of neurotransmitters in urocortin-induced passive avoidance learning in mice. *Brain Research Bulletin*, *67*(3), 242-247. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.07.008
- Thomas, E., Saumier, D., & Brunet, A. (2012). Peritraumatic distress and the course of posttraumatic stress disorder symptoms: a meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, *57*(2), 122-129.
- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., & Everaerd, W. (2009). Immediate and prolonged effects of cortisol, but not propranolol, on memory retrieval in healthy young men. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(1), 23-31. doi: S1074-7427(08)00145-7 [pii]10.1016/j.nlm.2008.08.002
- Tully, K., & Bolshakov, V. Y. (2010). Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular Brain*, *3*, 15. doi: 10.1186/1756-6606-3-15
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory* (pp. 381-402). New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, *6*(2), 67-80.
- Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder

- two months after trauma. *Biological Psychiatry*, 54(9), 947-949. doi: S0006322303004128 [pii]
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Patterson, B., & Boyle, M. H. (2008). Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(3), 171-181. doi: CNS049 [pii]10.1111/j.1755-5949.2008.00049.x
- 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 (Berl)*, 138(3-4), 305-310.
- van Stegeren, A. H., Everaerd, W., & Gooren, L. J. (2002). The effect of beta-adrenergic blockade after encoding on memory of an emotional event. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(2), 202-212. doi: 10.1007/s00213-002-1163-6
- van Stegeren, A. H., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijer, J. P., & Rombouts, S. A. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*, 24(3), 898-909. doi: S1053-8119(04)00525-7 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2004.09.011
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620. doi: 10.1038/nature01930nature01930 [pii]

Annexe I

Narration accompagnant la présentation des diapositives

Traduction de Cahill et al. (1994)

Phase I	1. Au matin, une mère et son fils quittent la maison.
	2. Elle l'amène visiter le lieu de travail de son père.
	3. Le père travaille comme technicien de laboratoire au Victory Memorial Hospital.
	4. Ils regardent avant de traverser une rue achalandée.
Phase II	5. Alors qu'ils traversent la rue, le garçon est impliqué dans un terrible accident qui le laisse gravement blessé.
	6. À l'hôpital, le personnel prépare la salle d'opération où le garçon est transporté en vitesse.
	7. Durant toute la matinée, une équipe chirurgicale lutte pour sauver la vie du garçon.
	8. Des chirurgiens spécialisés réussissent à rattacher les pieds sectionnés du garçon.
Phase III	9. Après la chirurgie, alors que le père reste avec le garçon, la mère quitte pour téléphoner à l'école maternelle de leur autre enfant.
	10. Effondrée, elle téléphone à la maternelle pour dire qu'elle viendrait chercher son enfant bientôt.
	11. Allant chercher son enfant, elle appelle un taxi à l'arrêt de l'autobus numéro neuf.

Annexe II

Matériel psychophysique

Les mesures psychophysiques (un électromyogramme (EMG)) du muscle facial frontal latéral gauche et un EMG du corrugateur gauche, la fréquence cardiaque, et la conductance cutanée) furent recueillies avec un appareil (*Coulbourn Instruments*, Allentown, Pennsylvania) qui enregistra le signal physiologique analogique avec monitoring par un oscilloscope V-212 (Hitachi Denshi Ltd, Tokyo, Japan). La mesure de la fréquence cardiaque a été obtenue grâce à un électrocardiographe standard connecté à un bio-amplificateur (Coulbourn Hi-Gain, S-75-01) transmettant les entrées à un tachymètre (Coulbourn S77-26). Les sorties analogiques ont été digitalisées par un convertisseur (Coulbourn S25-12) avant l'échantillonnage. Un PC a contrôlé la présentation du scénario enregistré et l'échantillonnage et le stockage des signaux physiologiques digitalisés à 2 Hz. Les battements cardiaques furent enregistrés via un électrocardiogramme connecté à un High Gain Bioamplifier (V75-04) et seront convertis en rythme cardiaque. La conductance cutanée a été mesurée à l'aide d'un coupleur Coulbourn Isolated Skin Conductance (V71-23), avec 0.5V traversant des électrodes de 9-mm (diamètre du capteur) Invivo Metric Ag/AgCl, placées sur la main non dominante du sujet, en accord avec les lignes directrices usuelles (Fowles et al., 1981). Les électrodes de la conductance cutanée furent séparées de 14 mm, qui représentent la largeur de la rondelle adhésive des électrodes. Pour les EMGs, la peau a été légèrement frottée, et des électrodes de 4-mm (diamètre du capteur) Invivo Metric Ag/AgCl remplies d'une crème électrolyte ont été positionnés sur les muscles faciaux frontalis et corrugator, en accord avec les normes publiées. Les EMGs ont été amplifiés par un Coulbourn High Gain Bioamplifier (V75-04) et filtrés pour ne retenir que la gamme de fréquence située entre 90 et 1000 Hz, et finalement intégrés par un Coulbourn Contour Following Integrator (V76-23A) avec une constante temporelle de 200-msec. Les signaux physiologiques analogues ont été digitalisés par un convertisseur Coulbourn analog to digital converter (V19-16).

Annexe III

Tableau des doses de propranolol à action rapide selon le poids des participants

Poids (kg)	Action rapide Capsules utilisées	Action rapide dose (mg)
45-54	40	40
55-64	40	40
65-74	40, 10	50
75-84	40, 10	50
85-94	40, 20	60
95-104	40, 20, 10	70
105-114	40, 20, 10	70
115-124	40, 40	80
125-134	40, 40, 10	90

Annexe IV

Échelle de jugement de l'émotion

Suite au visionnement et à l'écoute de l'histoire à l'ordinateur, évaluez de 0 à 10 à quel point l'histoire que vous venez d'entendre est émotionnelle.

Pas du tout									Extrêmement	
émotionnelle									Émotionnelle	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Annexe V

Procédure de désensibilisation

Cette désensibilisation a pour objectif de rectifier toutes fausses idées ou croyances du participant face à l'étude. Elle est conduite lors d'une rencontre entre l'expérimentateur et le participant dans une pièce tranquille.

Vraie nature de la recherche : Lors de la description initiale de l'étude, nous vous avons informé que l'objectif du projet était de vérifier l'effet modérateur du propranolol au niveau de l'attention. Cet objectif de recherche n'était pas le réel but visé par notre étude. Le but véritable de l'étude était de mesurer votre niveau de rétention mnésique des diapositives que nous vous avons présentées.

Raisons de la duperie : Pour s'assurer que les résultats obtenus ne soient pas biaisés par une trop grande mobilisation des facultés mnésiques des participants nous devons masquer le but réel de l'étude. En effet, si les gens avaient fait un trop grand effort pour se souvenir des diapositives il y aurait eu un taux trop élevé de bonne réponse parmi l'ensemble des participants.

Protocole utilisé et résultats attendus : Dans le protocole que nous vous avons administré, il y avait trois rencontres. Je vais vous présenter le but de chacune de ces rencontres. Lors de la première rencontre, nous vous avons présenté une courte histoire avec trois phases, la première et la dernière étant neutres et la deuxième étant émotionnelle. La présentation de cette courte histoire, représentait au niveau de la mémoire, la période de consolidation de l'information. Si vous avez eu le placebo, la consolidation n'a pas été affectée, par contre si vous avez eu le propranolol il est probable que la consolidation de la phase émotionnelle fut atténuée et se situe au même niveau que la consolidation des deux phases neutres. En effet, il est bien connu dans le domaine de la mémoire que les éléments ayant un contenu émotif sont mieux consolidés en mémoire à long terme, cependant, nous croyons que le propranolol amenuise l'effet de l'émotion lors de la consolidation en mémoire, il s'agit ici d'un blocage de la consolidation.

Lors de la deuxième rencontre, nous avons procédé à l'évaluation de la rétention de l'histoire en mémoire à long terme. Vous avez fait ce rappel sous placebo ou sous propranolol (selon la capsule ingérée par le participant). Il s'agissait ici de reconsolider la trace mnésique du souvenir en rappelant ce souvenir, c'est-à-dire re-stocker le souvenir à nouveau. Ainsi, si le rappel fut fait sous placebo, la reconsolidation a eu lieu de manière habituelle. Par contre, selon nos hypothèses, si le rappel a eu lieu sous propranolol, la reconsolidation du souvenir fut affectée en ce sens que l'effet de l'émotion sur le re-stockage de la phase émotionnelle de l'histoire fut diminué. Il s'agit du blocage de la reconsolidation.

À la troisième rencontre, nous avons évalué votre niveau de rétention suite à la reconsolidation ou suite au blocage de la reconsolidation (dépendamment de la molécule prise par le participant).

Si vous avez reçu le propranolol, en aucun moment vous n'avez perdu de souvenirs personnels. En effet, tel que nous vous l'avons expliqué lors de la première rencontre, le propranolol est une molécule connue depuis plus de 30 ans et elle est prescrite à forte dose (dose quotidienne et près de 3 fois celle que vous avez reçue) à des individus souffrant d'hypertension artérielle par exemple, les souvenirs de ces derniers n'étant cependant pas affectés.

Les implications de l'étude : Un nouveau traitement pour le traitement du trouble de stress post-traumatique utilisant le propranolol est présentement en développement. L'équipe du Pr Alain Brunet est présentement en train de vérifier si ce traitement est efficace. Cependant, pour comprendre comment le traitement fonctionne, il est important de vérifier si le propranolol peut empêcher efficacement l'apport émotionnel dans la consolidation des souvenirs en mémoire. Cette démonstration faite avec des sujets normaux est très forte, car elle se généralise plus facilement à la plupart des individus.

Contribution spécifique à l'étude : Votre contribution spécifique à l'étude est de nous aider à vérifier si le propranolol peut efficacement bloquer la consolidation (ou la reconsolidation) des souvenirs en mémoire. Si vous aviez eu le placebo, il s'agissait d'établir un point de comparaison.

Nature des capsules prises : Si vous désirez connaître la nature des capsules que vous avez ingérées, vous pouvez nous recontacter dès que l'étude est terminée et nous serons alors en mesure de vous dire quelle était la molécule. Pour le moment, puisque l'étude est un essai clinique randomisé à double insu, les chercheurs impliqués directement avec les participants ne connaissent pas le groupe expérimental attribué à chaque sujet.

Question ou demande de clarification : Est-ce que vous avez des questions qui n'ont pas été répondues ou est-ce que vous voudriez avoir de plus amples explications sur des aspects de l'étude qui vous semblent toujours ambigus?

Annexe VI

Devis expérimental de l'étude chez les sujets souffrant de TSPT

	Semaine								
	0	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	7	26
MINI Structured Clinical Interview	X								
Peritraumatic Distress Inventory	X								
Dissociative experience scale	X								
Clinician-Administered PTSD Scale	X						X	X	
Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Préparation du scripte traumatique	X								
Prise de propranolol		X	X	X	X	X	X		
Script driven imagery (mesures psychophysiologique; évaluation de la mémoire implicite)							X	X	