

Université de Montréal

**Impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire:
mécanismes d'action neuropsychocrocinriens
spécifiques ou communs ?**

par
Françoise Maheu

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option neuropsychologie expérimentale

janvier 2004

© Françoise Maheu, 2004



BF

22

U54

2004

v.027

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

**Impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire:
mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens
spécifiques ou communs ?**

présentée par:

Françoise Maheu

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Franco Lepore

président-rapporteur

Dre Sonia Lupien

directrice de recherche

Dr Jacques Bergeron

membre du jury

Dr Karim Nader

examineur externe

Dr Jean-Claude Lacaille

représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

Les émotions générées par certains événements perturbateurs optimisent la mémorisation de ces événements alors que le stress engendré par certaines circonstances nuit à la mémorisation d'informations lors de ces situations. Clairement, une dichotomie importante existe entre l'impact des émotions négatives et l'impact du stress sur la mémoire humaine. Il a été suggéré que les émotions négatives optimisent la mémoire par l'entremise du système noradrénergique central, alors que le stress nuit à la mémoire par l'entremise du système corticostéroïde. L'hypothèse suivante peut donc être postulée: les émotions négatives agissent sur la mémoire humaine via des mécanismes neuropsychéoendocriniens spécifiques qui sont différents de ceux par lesquels le stress agit sur la mémoire humaine.

Or, il est connu que les émotions négatives, tout comme le stress, engendre l'activation simultanée des systèmes noradrénergique et corticostéroïde. Pourtant, la majorité des études qui mesurent les effets des émotions négatives sur la mémoire humaine ne manipulent ou ne mesurent que l'activité du système noradrénergique tandis que les études sur les effets du stress ne manipulent ou ne mesurent que l'activité du système corticostéroïde. Il est donc possible que l'hypothèse de la spécificité des mécanismes neuropsychéoendocriniens soit due à un biais de la sélection des mesures physiologiques propres à chaque protocole expérimental. En effet, l'impact, sur la mémoire humaine, de chacun de ces deux systèmes activés lors d'une émotion négative ou d'un stress n'a jamais été mesuré dans une même étude.

Le but de la présente thèse est de déterminer si les émotions négatives agissent sur la mémoire humaine via des mécanismes neuropsychéoendocriniens spécifiques qui sont différents de ceux par lesquels le stress agit sur la mémoire humaine. Dans une première étude, nous avons bloqué les récepteurs β -adrénergiques du cerveau et inhibé la sécrétion de cortisol avant de soumettre nos participants à la mémorisation d'une histoire négative. Dans une deuxième étude, nous avons bloqué les récepteurs β -adrénergiques du cerveau et inhibé la sécrétion de cortisol avant de soumettre les participants à un stress, puis immédiatement après, à l'apprentissage d'une histoire neutre.

Les résultats de la première étude démontrent que l'inhibition de l'activité du système corticostéroïde, tout comme l'inhibition de l'activité du système noradrénergique, a nui à la consolidation en mémoire de l'histoire négative présentée. Les résultats de la deuxième étude démontrent que l'inhibition du système corticostéroïde, en menant à une sur-activation du système noradrénergique, a nui à la mémorisation de l'histoire neutre apprise suite au stress.

Les résultats de la présente thèse invalident l'hypothèse de la spécificité et nous amènent plutôt à suggérer que les émotions négatives et le stress influencent la mémoire, chez l'humain, via des mécanismes neuropsychéoendocriniens communs. Le système noradrénergique, tout comme le système corticostéroïde, module aussi bien l'impact des émotions négatives que celui du stress sur la mémoire. Une analyse plus approfondie de ces résultats nous a amené à suggérer que des interactions entre les

systèmes noradrénergique et corticostéroïde, plutôt que l'activité propre à chacun de ces systèmes, pourraient en fait être responsables de l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire.

Mots clés: Émotions négatives, stress, mémoire déclarative, système noradrénergique, système corticostéroïde, propranolol, métyrapone, sujets humains.

SUMMARY

Human research has shown that intense negative events are vividly recalled, while information encoded during stressful situations are poorly remembered. Clearly, an important dichotomy exists between the effects of negative emotions and stress on human memory. Negative emotions are thought to optimize memory via an elevation of central noradrenaline levels, while stress is thought to impair memory through an elevation of the corticosteroid levels. From these conclusions, the following hypothesis can be suggested: the neuropsychoneuroendocrine mechanisms by which negative emotions affect memory are specific, and different from those by which stress affects memory.

However, it has been known for some time now that negative emotions, like stress, generate simultaneous activation of noradrenergic and corticosteroid systems. Nevertheless most studies evaluating the effects of negative emotions on memory only manipulate or measure the activity of the noradrenergic system, whereas studies evaluating the effects of stress on human memory only manipulate or measure the activity of the corticosteroid system. It is therefore possible that the hypothesis according to which negative emotions and stress modulate memory through different neuropsychoneuroendocrine mechanisms is biased by the specific physiological measures taken in studies of the emotion/memory field and in studies of the stress/memory field. Indeed, the effects, on human memory, of both these systems activated simultaneously during a negative emotion or a stress have never been measured in the same study.

Therefore, the goal of the present thesis is to determine if negative emotions influence human memory through different neuropsychohormonal mechanisms than those by which stress influences memory. In a first study, we measured the impact of negative emotions on memory while blocking central β -adrenergic receptors and inhibiting cortisol's synthesis. In a second study, we measured the effects of stress on memory while blocking central β -adrenergic receptors and inhibiting cortisol's synthesis.

Results of the first study showed that inhibition of corticosteroid synthesis, just like adrenergic blockade, impaired memory consolidation for an emotionally arousing story. Results of the second study showed that inhibition of corticosteroid synthesis, by leading to enhanced noradrenergic activity, impaired memory for a neutral story learned after stress. The results of this thesis clearly suggest that negative emotions and stress influence human memory via common neuropsychohormonal mechanisms. Indeed, both noradrenergic and corticosteroid systems modulate the impact of negative emotions and stress on memory. Further analysis of our data led us to suggest that interactions between the noradrenergic and corticosteroid systems, instead of the specific and independent activity of each of these systems, could in fact be responsible for the effects of negative emotions and stress on memory.

Key words: Negative emotions, stress, declarative memory, noradrenergic system, corticosteroid system, propranolol, metyrapone, human subjects.

1.2.1	Caractéristiques des effets du stress sur la mémoire.....	13
1.2.2	Stress, mémoire et théories psychologiques.....	14
1.3	Émotions négatives, stress et mémoire : fondements physiologiques à la base des théories neuropsychoenocrinienne.....	15
1.4	Mécanismes d'action neuropsychoenocrinien par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire : les études animales.....	21
1.4.1	Émotions négatives, hormones de la médullosurrénale et mémoire.....	21
1.4.2	Émotions négatives, corticostéroïdes et mémoire.....	22
1.4.3	Stress, hormones des glandes surrénales et mémoire.....	24
1.5	Mécanismes d'action neuropsychoenocrinien par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire : les études humaines.....	28
1.6	ARTICLE 1: « La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? ».....	29
1.7	Problématique : La spécificité des mécanismes d'action neuropsychoenocrinien des émotions et du stress sur la mémoire : une hypothèse valide?.....	57
1.8	Objectif et hypothèses expérimentales.....	61

CHAPITRE 2: SECTION EXPÉRIMENTALE **63**

- 2.1 **ARTICLE 2:** “Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally Arousing Material”..... 64
- 2.2 **ARTICLE 3:** “Learning and Memory after Stress in Humans: Differential Involvement of the Adrenergic and Corticosteroid Systems”..... 105

CHAPITRE 3: DISCUSSION GÉNÉRALE **147**

- 3.1 Impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire humaine: mécanismes d’action neuropsychéoendocriniens spécifiques ou communs?..... 149
- 3.2 Interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde: des acquis et des pistes prometteuses de recherche..... 154
- 3.2.1 Un modèle de l’impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire: le modèle d’Akirav et Richter-Levin..... 158
- 3.2.2 Le modèle d’Akirav et Richter-Levin et la recherche chez l’humain..... 163
- 3.3 Émotions négatives, stress et mémoire: perspectives expérimentales..... 169
- 3.3.1 Émotions négatives, stress et mémoire: rôle de la dopamine..... 169
- 3.3.2 Une percée scientifique majeure: l’influence des interactions gènes-environnement sur la réactivité endocrinienne et cognitive au stress..... 171

3.3.2.1 La vulnérabilité au stress: l'influence de l'environnement.....	172
3.3.2.2 La vulnérabilité au stress: les interactions gènes- environnement.....	173
CHAPITRE 4: RÉFÉRENCES	176
CHAPITRE 5: ANNEXES	201

LISTE DES TABLEAUX**CHAPITRE 2: SECTION EXPÉRIMENTALE**

2.1 Article 2 : “Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally Arousing Material”

Table 1.	Effects of Treatment on Cardiovascular Measures for Experiments 1 and 2.....	100
Table 2.	Ratings of Emotional Reaction to the Story in Each Experimental Group.....	101

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1: INTRODUCTION

1.6 Article 1: « La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ? »

Figure 1. Activation du système noradrénergique..... 55

Figure 2. Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) lors d'un événement traumatisant..... 56

CHAPITRE 2 : SECTION EXPÉRIMENTALE

2.1 Article 2 : “Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally Arousing Material”

Figure 1. Comparison of mean cortisol levels between groups. (a) Effects of propranolol 40 mg and metyrapone 2 x 750 mg p.o. on plasma cortisol levels. (b) Effects of propranolol 80 mg on salivary cortisol levels..... 103

Figure 2. Comparison of memory performance (mean percentage recall) between groups. (a) Effects of propranolol 40 mg and metyrapone 2 x 750 mg p.o. on short-term (five minutes post-incident learning) and long-term (one week post-incident learning) declarative memory for emotionally arousing and neutral material. (b) Effects of propranolol 80 mg on short-term (five minutes post-incident learning) and long-term (one week post-incident learning) declarative memory for emotionally arousing and neutral material..... 104

2.2 Article 3: “Learning and Memory after Stress in Humans: Differential Involvement of the Adrenergic and Corticosteroid Systems”

Figure 1.	Comparison of mean salivary cortisol levels between groups...	142
Figure 2.	Comparison of mean cardiovascular measures between groups. (a) Heart rate measures (b) Systolic blood pressure measures (c) Diastolic blood pressure measures.....	143
Figure 3.	Comparison of short- (five minutes post-incident learning) and long-term (one week post-incident learning) memory for the neutral story (in mean percent recall) between groups.....	144
Figure 4.	Correlations between the AUC for cortisol stress reactivity across all treatment groups and (a) short- and (b) long-term memory. Correlations between AUC for heart rate stress reactivity across all treatment groups and (c) short- and (d) long-term memory.....	145
Figure 5.	Correlation between the AUC for cortisol stress reactivity and the AUC for heart rate stress reactivity across all treatment groups.....	146

CHAPITRE 3: DISCUSSION GÉNÉRALE

3.2 Interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde: des acquis et des pistes prometteuses de recherche

Figure 1	Schéma du modèle de Roozendaal (2002)	156
-----------------	---	-----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Anglais:

α : Alpha

ACTH: Adrenocorticotropin hormone

AUC: Area under the curve

β : Beta

bpm: beats per minute

°C or C: Degree celcius

CBG: Corticosteroid binding globulin

CRH or CRF: Corticotropin-releasing hormone/factor

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition.

g: Gram

GRs: Glucocorticoid receptors

h: Hour

LTD: Long-term depression

LTM: Long-term memory

LTP: Long-term potentiation

mg: Milligram

min: Minutes

ml: Milliliter

mmHg: millimeters of mercury

MRs: Mineralocorticoid receptors

NCAMs: Neural cell adhesion molecules

p.o.: *per os*, i.e., oral route of drug administration

PTSD: Post-traumatic stress disorder

RIA: Radioimmunoassay

rpm: Rounds per minute

SCID: Structured clinical interview for DSM-IV.

STM: Short-term memory

TSST: Trier social stress test

µg/dl: Microgram per deciliter

µL: Microliter

Français:

HHS: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

SNA: Système nerveux autonome

À Philippe

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Sonia Lupien. Merci de m'avoir transmis toutes ces connaissances, de m'avoir fait confiance dans la réalisation de mes expériences académiques et de m'avoir offert de belles opportunités tout au long de mes études doctorales. Merci aussi de m'avoir stimulée à développer le mieux possible mes aptitudes et de m'avoir amenée à repousser mes limites le plus loin possible.

Merci aux étudiants et à l'assistante de recherche du laboratoire de Sonia Lupien, pour leurs conseils, leur aide et leur soutien. Un merci particulièrement chaleureux à Catherine L., Heather et Martin O., qui m'ont encouragée dans les moments de doute et dont l'aide, les conseils et le support m'ont permis de passer à travers plusieurs embûches. Merci aussi pour les échanges stimulants et enrichissants que nous avons eus, pour votre écoute, votre agréable présence, les rires et les bons moments.

J'aimerais aussi remercier tous ceux qui m'ont aidée à réaliser les études qui constituent cette thèse. Un merci tout particulier à Rodica Arnautu, sans qui la réalisation de la première étude n'aurait pas été possible... Aussi, un gros merci à tous ceux qui ont été impliqués dans la réalisation des stimuli utilisés pour les expérimentations. Enfin, merci à tous les valeureux participants qui ont bien voulu participer au protocole de recherche.

Merci aux amis de neuropsychologie, Julie A., Amélie L., Amélie R. et tous les autres, pour votre soutien, vos sourires et les bons moments passés en votre compagnie. Merci aussi aux amis de longue date: Évelyne et Daniel, Anne-Claude et Vincent, Catherine et François, Renaud et Francis, Margot et Steve, Antoine et Lauri. Votre soutien, votre écoute, vos encouragements, et nos bons p'tits soupers m'ont encouragée et aidée à mener à bien cette aventure.

Mes plus chers sentiments et remerciements vont à mon amour, mes parents et ma sœur, ainsi qu'aux Quesnel Sisters et à ma belle-famille. Merci pour tout...

La réalisation de cette thèse aurait été impossible sans le support financier des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et des Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).

CHAPITRE 1: INTRODUCTION

Les émotions négatives et le stress sont des modulateurs importants des fonctions cognitives, et, plus particulièrement, des processus mnésiques (Mandler, 1984). Curieusement, chez l'humain, on remarque une dichotomie entre l'impact des émotions traumatisantes et l'impact du stress sur la mémoire. Les émotions générées par des événements perturbateurs optimisent la mémorisation de ces événements alors que le stress engendré par certaines circonstances nuit à la mémorisation d'informations apprises lors de ces situations.

De nombreuses études ont tenté de déterminer les mécanismes neuropsychéoendocriniens par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire. En parcourant la littérature scientifique, on remarque que le domaine de recherche sur les mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens par lesquels les émotions traumatisantes influencent la mémoire s'est développé indépendamment de celui sur les mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens par lesquels le stress influence la mémoire. Ainsi, on a généralement attribué aux hormones de la médullosurrénale, l'adrénaline et la noradrénaline, la capacité d'optimiser la mémoire d'un événement perturbateur. Par contre, les effets néfastes du stress sur la mémoire ont généralement été attribués aux corticostéroïdes. Or, il est su depuis longtemps que les émotions traumatisantes, tout comme le stress, engendrent la sécrétion simultanée des hormones de la médullosurrénale et des corticostéroïdes. Les effets spécifiques, sur la mémoire humaine, de chacune de ces hormones sécrétées simultanément lors d'une émotion négative ou lors d'un stress n'ont jamais été mesurés dans une même étude. Il est donc possible que la dichotomie entre les effets des émotions traumatisantes et les effets du stress sur la mémoire humaine soit due à des facteurs

conceptuels et méthodologiques propres aux études effectuées antérieurement, que ce soit dans le domaine des émotions ou dans celui du stress.

Afin de définir les hypothèses de recherche étudiées dans la présente thèse, dont l'objectif est de déterminer si les émotions négatives et le stress influencent la mémoire selon des mécanismes neuropsychéoendocriniens spécifiques ou communs, cette revue de la littérature nous amènera tout d'abord à caractériser plus étroitement les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Des théories psychologiques et neuropsychéoendocriniennes seront alors exposées pour expliquer l'influence de ces états affectifs sur les processus mnésiques. L'emphase sera mise sur les mécanismes neuropsychéoendocriniens (hormones de la médullosurrénale et corticostéroïdes) par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire, et les études animales et humaines démontrant les effets de ces mécanismes sur la mémoire seront décrites en profondeur. Ceci mènera à une définition des facteurs conceptuels et méthodologiques à contrôler afin de déterminer plus précisément le rôle des hormones de la médullosurrénale et des corticostéroïdes, activés lors des émotions négatives et du stress, sur la mémoire humaine.

1.1 Émotions négatives et mémoire

1.1.1 Humeur négative et mémoire

Afin d'identifier et de définir des facteurs contextuels et personnels qui peuvent moduler les capacités mnésiques d'un individu, la recherche en neuropsychologie a étudié les effets possibles d'un état affectif sur la mémoire. Dans la présente thèse, le type de mémoire investiguée est la mémoire déclarative, soit la

mémoire d'expériences ou d'informations retenues en fonction des endroits et des moments où elles ont été vécues et apprises (Milner et al., 1998).

On a constaté, en tout premier lieu, les effets différentiels sur la mémoire de deux composantes affectives, soit l'humeur négative et les émotions négatives (cf. section 1.2). Ces effets différentiels pourraient être attribuables à la distinction conceptuelle qui existe entre humeur et émotion, puisque bien que l'humeur soit un état affectif au même titre qu'une émotion, elle se distingue principalement de cette dernière par son caractère temporel (voir Kirouac, 1992). L'humeur dure relativement longtemps par rapport à l'émotion perturbatrice (e.g., la peur, la colère). En plus d'être chronique, l'humeur n'est maintenue par aucun stimulus déclencheur spécifique. Ainsi, contrairement aux émotions traumatisantes activées par des stimuli précis, l'humeur d'un individu perdure, sans être continuellement nourrie par une situation ou un contexte environnemental particulier. Enfin, l'humeur affecte le comportement d'un individu en le rendant plus prompt à réagir aux événements. Les effets de l'humeur sur les processus mnésiques ont été mesurés en fonction de deux paradigmes importants, celui de l'état affectif contextuel ("*mood-state dependent paradigm*") et celui de la congruence avec l'humeur ("*mood-congruence paradigm*").

1.1.1.1 Mémorisation en fonction de l'état affectif contextuel et théories psychologiques

Selon ce paradigme, des informations neutres (e.g., une liste de mots), encodées dans un état affectif précis (humeur positive ou négative), seront significativement mieux rappelées si, au moment du rappel, l'état affectif présent à

l'encodage est induit à nouveau (Bower, 1981). Plusieurs chercheurs ont démontré, chez des sujets sains, que l'induction d'une humeur négative à l'aide de la technique de Velten (reproduire l'humeur décrite dans un texte) ou de l'hypnose, au moment de l'encodage, facilite la récupération d'items neutres si une humeur négative est aussi induite lors du rappel des items (Bower, 1981; Kenealy, 1997; voir la revue de littérature de Blaney, 1986 et Matt et al., 1992).

Pour expliquer les effets bénéfiques de l'état affectif contextuel sur la mémoire, Bower (1981) a proposé la théorie des réseaux sémantiques. Selon cette dernière, tout événement ou information est encodé en mémoire sous forme de propositions. Celles-ci sont mémorisées en fonction de l'établissement des nouvelles associations qu'elles suscitent entre les informations apprises, les concepts sémantiques présents dans les réseaux, le contexte expérimental et l'état émotif dans lequel les apprentissages ont eu lieu. Par exemple, lors de l'apprentissage d'une liste de mots, le mot « chien » sera associé aux autres mots appris au même moment (e.g., les mots argent, journée, etc.), aux concepts sémantiques des réseaux (souvenirs d'expériences antérieures avec les chiens), au contexte expérimental lors de l'apprentissage, ainsi qu'à l'humeur négative qui aura été induite au moment de l'encodage. L'induction d'une même humeur négative lors du rappel agira alors comme un indice, rétablissant les associations entre l'état affectif, les mots appris et les concepts sémantiques des réseaux. Le rétablissement de ce souvenir s'étendra à son tour au contexte expérimental, complétant ainsi la réactivation des liens existant entre les mots appris, les concepts sémantiques des réseaux, le contexte expérimental

et l'humeur négative. La sommation de l'activation de toutes ces unités rendra donc la liste de mots appris plus accessible au rappel.

1.1.1.2 Mémorisation d'informations congruentes avec l'humeur et théories psychologiques

Plusieurs chercheurs ont eu de la difficulté à moduler la mémoire à l'aide du paradigme de l'état affectif contextuel, lequel se révéla capable, en fait, de n'influencer la mémoire que dans 5% à 10% des cas (Bower, dans Christianson, 1992; Isen, 1987; Blaney, 1986). À l'opposé, les effets sur la mémoire du paradigme de la congruence avec l'humeur se sont avérés beaucoup plus robustes (Bower, dans Christianson, 1992; Blaney, 1986; Isen, 1987; Matt et al., 1992). Bower et collaborateurs (1981) sont parmi les premiers chercheurs à s'être intéressés au phénomène de congruence avec l'humeur. Ces auteurs ont démontré que les individus encodent et rappellent beaucoup plus facilement des items (mots, images, etc.) en congruence avec leur humeur, comparativement à des items dont la valence émotionnelle n'est pas liée à leur état affectif. De fait, dans leur étude, Bower et collaborateurs ont induit chez des sujets sains, à l'aide de l'hypnose, un état émotionnel positif chez un premier groupe de participants et un état émotionnel négatif chez un deuxième groupe de participants avant de soumettre tous ces sujets à la lecture d'un texte où étaient racontées l'histoire d'un personnage heureux et celle d'un personnage triste. Les participants devaient rappeler le texte 24 heures plus tard, alors qu'aucune humeur n'avait été induite (humeur neutre). Les résultats démontrent que les éléments de l'histoire du personnage heureux étaient significativement mieux rappelés par les sujets chez qui une émotion positive avait été induite alors qu'un plus grand nombre

d'éléments de l'histoire du personnage triste étaient rappelés par les sujets chez qui une émotion négative avait été induite (Bower et al., 1981, expérience 1).

Afin d'expliquer ces résultats, la théorie des réseaux sémantiques de Bower (1981) a, encore une fois, été proposée (cf. section 1.1.1). L'apprentissage d'informations négatives, par exemple, stimulera davantage les associations entre les informations apprises (des mots négatifs), les concepts sémantiques des réseaux, le contexte expérimental et l'humeur (l'état affectif) si celle-ci est négative. De fait, plus d'attention et de concentration seront portées à l'encodage de matériel congruent avec l'humeur, permettant l'instauration d'un plus grand nombre d'associations entre le matériel à apprendre, les concepts sémantiques des réseaux, le contexte expérimental et l'humeur négative. Un apprentissage élaboré et une représentation plus importante du matériel à apprendre dans les réseaux sémantiques faciliteront le rappel des informations négatives encodées (Bower, 1981; voir aussi Craik et Lockhart, 1972). Mentionnons que l'induction de l'humeur peut aussi se faire au moment du rappel, afin de favoriser la récupération de matériel congruent avec l'état affectif. Dans ce cas, l'humeur induite lors du rappel servira d'indice, biaisant la recherche effectuée au sein des réseaux sémantiques. Par exemple, seules des associations entre une humeur négative et du matériel de même valence émotionnelle seront activées, rendant les informations négatives plus accessibles pour un rappel (Bower, 1981; voir aussi Tulving et Pearlstone, 1966 et Isen, 1987).

L'humeur parvient donc à moduler les fonctions mnésiques, mais ce, surtout lorsque la valence émotionnelle du matériel à mémoriser est congruente avec l'état affectif

d'un individu. Ce phénomène n'a pas seulement été démontré en laboratoire, mais aussi auprès d'individus présentant des modifications endogènes de l'humeur, tels que des individus souffrant de dépression majeure. Ainsi, les individus atteints de dépression majeure, et dont les schèmes de pensée sont naturellement plus négatifs, rappellent plus de mots négatifs comparativement à des sujets contrôles qui, ayant des schèmes de pensée naturellement positifs, rappellent plus de mots positifs (Denny et Hunt, 1992; Watkins et al., 1992; Blaney, 1986).

Par contre, chez les sujets sains, les effets bénéfiques de l'humeur négative sur le rappel de matériel négatif ne s'avèrent pas constants. Contrairement aux résultats rapportés par le laboratoire de Bower (Bower, 1981; Bower et al., 1978 et 1981), la majorité des études qui démontrent que l'induction d'une humeur positive facilite le rappel d'éléments positifs ne peuvent reproduire ces effets avec l'humeur négative. L'induction d'une humeur négative n'optimise pas, ou très rarement, le rappel d'informations négatives (Teasdale et Fogarty, 1979; Ikegami, 1986; voir les revues de littérature d'Isen, 1987, Blaney, 1986 et Matt et al., 1992).

L'absence d'effet d'une humeur négative sur le rappel d'items de même valence s'expliquerait, selon Isen (1984; 1987), par le fait que les individus normaux sont naturellement motivés à maintenir un état émotif positif et à inhiber un état émotif négatif. Ils sont donc moins enclins à être attentifs à des stimuli négatifs et ce, malgré l'induction d'une humeur négative en laboratoire, dont ils tenteront, en fait, de minimiser les effets. Il se pourrait aussi que chez les sujets normaux, les processus cognitifs liés aux émotions positives diffèrent de façon importante de ceux liés aux

émotions négatives (Isen, 1984; 1987). Ainsi, les concepts sémantiques positifs du réseau cognitif (modèle de Bower, 1981) chez les individus normaux seraient plus prépondérants et mieux intégrés que les concepts sémantiques négatifs. Des émotions positives engendreraient donc plus rapidement un ensemble plus vaste de processus de pensées positives. De leur côté, les concepts sémantiques reliés à la tristesse seraient peu développés et très peu liés à d'autres types d'émotions négatives. Des stimuli reliés à la tristesse n'arriveraient donc qu'à engendrer un petit pourcentage des processus de pensée, diminuant ainsi le nombre de liens entre événements émotionnels et concepts. Incidemment, ces items négatifs seraient très faiblement encodés en mémoire et plus difficilement récupérables.

Il semble donc que les informations positives captent plus l'attention des sujets normaux que les informations négatives et que les items à valence émotionnelle positive tendent à être mieux rappelés que des items négatifs. Par contre, on ne peut ignorer, comme le rapporte Scott et Pondosa (1996), qu'un événement négatif très saillant, tel que l'explosion de la navette *Challenger*, est aussi bien rappelé qu'un événement positif très saillant, tel que la sortie de prison de Nelson Mandela. La nature et l'intensité de l'état affectif engendré par des stimuli négatifs pourraient donc jouer un rôle important vis-à-vis des processus mnésiques d'un individu. Ainsi, des événements traumatisants sont probablement plus susceptibles d'instaurer, chez des individus, non pas une humeur, mais plutôt une réaction négative très intense. Par conséquent, ces stimuli seraient mémorisés avec plus de profondeur, contrairement à des informations négatives peu saillantes, même si ces dernières sont congruentes à l'humeur négative induite.

1.1.2 Émotions traumatisantes (ou négatives) et mémoire

1.1.2.1 Caractéristiques de la mémoire des événements traumatisants

Une émotion est une expérience affective intense, consciente, observable et brève engendrée par un stimulus précis. Lors de l'expérience émotionnelle, des processus d'activation, se manifestant par une mobilisation d'énergie, des manifestations physiologiques (e.g., augmentation de l'activité des viscères, de la sécrétion d'hormones, de l'activité cardiaque) et une augmentation de l'état d'éveil psychologique, sont enclenchés chez les individus (Kirouac, 1992; Petri, 1996). L'expérience émotionnelle négative affecte les processus mnésiques en favorisant le rappel des événements ayant induit les émotions traumatisantes, au détriment du rappel des informations contextuelles qui composent ces événements, mais qui ne sont pas reliées à la source de l'émotion. Par exemple, les témoins d'un meurtre conservent en mémoire le souvenir de l'arme utilisée ou du genre de l'agresseur (événements traumatisants) mais ne peuvent faire qu'une description vague des lieux de l'agression (informations concernant le contexte de l'événement; Loftus, 1979).

Plusieurs chercheurs ont aussi observé de tels phénomènes en laboratoire (Loftus et Burns, 1982; Christianson et Loftus, 1987; Heuer et Reisberg, 1990; voir aussi les revues de littérature de Christianson, 1992 et Witvliet, 1997). Christianson et Loftus (1991), par exemple, ont présenté une même série de diapositives à leurs sujets, à l'exception d'une seule image, dont la valence émotive variait d'une condition à l'autre. Dans la condition émotive, cette diapositive présentait une femme blessée, allongée dans la rue à côté de sa bicyclette. Dans la condition neutre, l'image présentait la même femme conduisant sa bicyclette. Les résultats ont démontré que

les informations concernant la femme étaient mieux rappelées par les sujets de la condition émotive, alors que les informations contextuelles (e.g., une voiture en arrière plan, présente sur la diapositive des deux conditions) étaient mieux rappelées par ceux soumis à la condition neutre.

L'expérience émotionnelle affecte aussi les processus mnésiques liés à l'oubli puisqu'on remarque que plus l'intervalle de temps avant le rappel de stimuli négatifs est long, meilleur est ce rappel. Kleinsmith et Kaplan (1963) ont été les premiers à démontrer ces effets spécifiques des émotions négatives sur la mémoire à long terme en soumettant leurs sujets à l'apprentissage de paires mots-chiffres (e.g., chaise-6), où certains mots étaient négatifs (e.g., viol, mutilation) et d'autres, neutres (e.g., danse, nuage). Les résultats ont démontré qu'au rappel immédiat, les chiffres associés à des mots neutres étaient significativement mieux rappelés, alors que 24 h et une semaine plus tard, le rappel des chiffres associés aux mots négatifs était significativement plus élevé.

Les émotions négatives semblent donc influencer les processus mnésiques de consolidation à court terme différemment des processus mnésiques de consolidation à long terme. La consolidation à court terme, ou mémoire déclarative à court terme (*short-term declarative memory*), se caractérise par l'évaluation de la performance mnésique quelques minutes après l'apprentissage des items, et fait généralement référence aux processus de consolidation activés au cours des trois heures suivant l'encodage (Kandel, 2002). La consolidation à long terme, ou mémoire déclarative à long terme (*long-term declarative memory*), se caractérise par l'évaluation de la

performance mnésique plusieurs heures après l'apprentissage, et fait généralement référence aux processus de consolidation qui débutent trois heures après l'encodage, persistent pendant 24 h et impliquent la synthèse de protéines (Kandel, 2002). Depuis l'étude pionnière de Kleinsmith et Kaplan (1963), plusieurs travaux de recherche en neuropsychologie ont confirmé l'existence d'effets différentiels des émotions négatives sur les processus de consolidation à court et à long terme (Christianson, 1992; Christianson et Loftus, 1987; Quevedo et al., 2003).

1.1.2.2 Émotions négatives, mémoire et théories psychologiques

Afin d'expliquer pourquoi la mémorisation d'événements ayant induit une émotion traumatisante est supérieure à la mémorisation d'informations contextuelles composant ces mêmes événements, des chercheurs ont suggéré que les processus d'activation physiologique (e.g., augmentation de l'activité cardiaque), enclenchés lors de l'expérience émotionnelle perturbatrice, réduisent le niveau d'attention qu'un individu peut octroyer aux éléments d'une situation. Ainsi, seuls les stimuli significatifs (i.e., perturbateurs) sont analysés alors que les détails contextuels de la situation, qui ne sont pas reliés à la source de l'émotion, sont jugés inopportuns et ne sont donc pas traités (Easterbrook, 1959; Bacon, 1974; Christianson, 1992). La théorie des niveaux de traitement, développée par Craik et Lockhart (1972), peut aussi expliquer le rappel supérieur des événements ayant induit une émotion traumatisante par rapport aux éléments contextuels composant le même événement (voir Christianson, 1992). Un événement perturbateur amène un individu à être plus attentif à la situation ayant induit l'émotion, et à négliger le traitement cognitif des éléments contextuels, qui ne sont pas reliés à la source de l'émotion. Les stimuli

perturbateurs, plus amplement analysés, sont donc encodés en mémoire avec plus de profondeur. À l'opposé, les informations contextuelles sont traitées superficiellement et leur rappel s'en trouve diminué.

Enfin, pour expliquer les effets différentiels des émotions traumatisantes sur les processus à court et à long terme, Walker (1958) a suggéré que les processus d'activation, enclenchés par les émotions néfastes au moment de l'encodage, stimulent les processus de consolidation des stimuli négatifs en mémoire. Des processus d'inhibition s'assurent de la formation des traces mnésiques en empêchant toute interruption (causée par un rappel immédiat, par exemple) avec les processus de consolidation jusqu'à ce que les informations soient solidement enregistrées en mémoire.

En résumé, les études effectuées sur le terrain ou en laboratoire démontrent que les émotions engendrées par des événements perturbateurs optimisent la mémoire de ces événements.

1.2 Stress et mémoire

1.2.1 Caractéristiques des effets du stress sur la mémoire

Le stress est un état de tension psychologique et physiologique induit par des stimuli non spécifiques, de type «physique» (e.g. la maladie, le froid) ou «psychologique» (e.g. la frustration, les événements étranges, nouveaux ou inattendus), qui sont perçus comme étant menaçants. L'intensité et la durée de l'état de stress dépendent de l'habileté qu'a un individu à contrôler la situation (Selye,

1959; Mandler, 1984; Kim et Diamond, 2002). Jusqu'à maintenant, les études ont démontré que le stress, contrairement aux émotions négatives, empêche l'utilisation efficace des capacités mnésiques. Par exemple, des individus soumis à l'apprentissage d'une liste de mots neutres immédiatement après avoir été confrontés à un stress de type physique (e.g., bruits agressant ou exposition de la main à une eau très froide) ne rappellent, cinq minutes après l'encodage, qu'un faible pourcentage des mots présentés (Hockey dans Hamilton et Waburton, 1979; Mandler, 1984; Patil et al., 1995).

Récemment, des chercheurs ont développé une épreuve appelée le TSST (Trier Social Stress Test), qui permet d'induire un stress psychologique chez l'humain (Kirschbaum et al., 1993). Les sujets soumis au TSST doivent discourir à propos d'un sujet neutre, difficile à développer, et résoudre des problèmes arithmétiques en présence d'un auditoire. L'impact de cette épreuve sur la mémoire est mesuré en soumettant des individus à l'apprentissage d'une liste de mots immédiatement après avoir effectué l'épreuve du TSST. Le stress généré par le TSST nuit à la performance mnésique des sujets puisque ces derniers ne rappellent, immédiatement après l'encodage des items, qu'un petit nombre de mots (Kirschbaum et al., 1996; Lupien et al., 1997; Wolf et al., 2001a).

1.2.2 Stress, mémoire et théories psychologiques

Plusieurs chercheurs ont tenté d'expliquer comment le stress affecte la mémoire. Il est connu que lors d'un stress, toute l'attention d'un individu est orientée vers l'événement stressant, ainsi que vers la réactivité physiologique (activité

cardiaque accrue, respiration rapide, tension musculaire, etc.) ressentie lors de l'événement stressant (Mandler, 1984). Un large pourcentage des capacités de concentration d'un individu est alors mobilisé, ce qui perturbe le fonctionnement du système cognitif et nuit à l'analyse d'informations additionnelles (Mandler, 1984; Lupien et al., 1999). Lorsque soumis à un stress, il est donc difficile pour un individu, déjà occupé à gérer l'agent stressant et la réactivité physiologique suscitée, de se concentrer pour mémoriser des items non reliés à la source de stress. Le rappel immédiat et différé des items s'en trouvent alors diminués (Mandler, 1984).

1.3 Émotions négatives, stress et mémoire: fondements physiologiques à la base des théories neuropsychocroiniennes

À la lumière des résultats rapportés par les domaines de recherche sur l'impact des émotions traumatisantes et du stress sur la mémoire, force est de constater que les émotions négatives facilitent la mémoire d'un événement traumatisant, alors que le stress nuit aux fonctions mnésiques. Bien que des théories psychologiques aient tenté d'expliquer cette dichotomie, ces hypothèses n'ont pas pu expliquer et nuancer l'ensemble des résultats expérimentaux rapportés (voir Christianson, 1992; Cahill et McGaugh, 1998). Des chercheurs en neuroscience ont alors entrepris d'étudier les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire via les manifestations physiologiques et, plus particulièrement, via les manifestations neuroendocroiniennes, qui sont induites par ces deux états affectifs.

En effet, lors des émotions négatives et du stress, les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, sécrètent les catécholamines adrénaline et noradrénaline,

et les corticostéroïdes. Ainsi, dans un premier temps, lorsque le cerveau perçoit et reconnaît le caractère émotif ou stressant d'un événement, il stimule immédiatement l'hypothalamus, lequel active le système nerveux autonome (SNA). Celui-ci stimule alors la région centrale des glandes surrénales, la médullosurrénale, afin que cette dernière sécrète davantage d'adrénaline et de noradrénaline (Norman et Litwack, 1997). Dans un second temps, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) est activé. Ainsi, le cerveau donne l'ordre à l'hypothalamus de sécréter l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH), qui active à son tour la libération de l'hormone adrénocorticotrope adénohypophysaire (ACTH) par l'adénohypophyse. Par la suite, l'ACTH stimule la région périphérique des glandes surrénales, la corticosurrénale, qui sécrète alors des corticostéroïdes (ou glucocorticoïdes; Norman et Litwack, 1997).

L'adrénaline et la noradrénaline sécrétées en périphérie ne rejoignent pas facilement les structures cérébrales, car ce sont des molécules hydrosolubles qui ne traversent pas aisément la barrière hémato-encéphalique (Weil-Malherbe et al., 1959, 1961). Toutefois, ces catécholamines périphériques réussissent à stimuler la sécrétion de noradrénaline au niveau du système nerveux central en envoyant un message le long de fibres viscérales efférentes aboutissant au cerveau (McGaugh et Roozendaal, 2002). Des études réalisées chez des rongeurs ont démontré que des fibres rénales sympathiques reliaient les reins et les glandes surrénales au bulbe rachidien inférieur (Wyss et Donovan, 1984). Ces fibres viscérales afférentes suivent alors les projections du nerf vague et forment des synapses au niveau du noyau du tractus

solitaire, à partir duquel les neurones noradrénergiques projettent des fibres efférentes vers le cerveau (Ciriello, 1983; Altshuler et al., 1989; Zardetto-Smith et Gray, 1990).

Le système noradrénergique central n'a cependant pas besoin de ce message nerveux provenant de la périphérie pour s'activer lors d'une émotion ou d'un stress. Les cellules nerveuses du locus coeruleus, un noyau regroupant des neurones noradrénergiques dans la région médiane rostrale de la protubérance, sont directement stimulées par l'hypothalamus, avant même que les catécholamines périphériques en provenance de la médullosurrénale ne leur en donnent l'ordre (Galvez et al., 1996; McGaugh, 2000). La stimulation du locus coeruleus entraîne une augmentation de la sécrétion de noradrénaline qui suivra des fibres efférentes jusqu'aux récepteurs noradrénergiques du cerveau. Ces derniers se retrouvent, entre autres, au niveau des lobes frontaux (Arnsten, 2000), de l'amygdale (Roozendaal, 2002) et de l'hippocampe (Roozendaal, 2002), trois structures cérébrales reconnues pour leur implication au niveau des processus mnésiques. Il existe deux familles de récepteurs noradrénergiques: la famille des récepteurs α -adrénergiques (récepteurs α_{1A} à α_{1D} et α_{2A} à α_{2D}) et la famille des récepteurs β -adrénergiques (récepteurs β_1 à β_3). Les récepteurs α - et β -adrénergiques sont distribués de façon hétérogène dans l'ensemble du cerveau (à l'exception des récepteurs β_1 -adrénergiques, retrouvés surtout dans l'*hyperstriatum ventrale* et le cervelet; Gibbs et Summers, 2002; Arnsten, 2000; Cooper, Bloom et Roth, 1996). La noradrénaline centrale se lie aussi facilement aux récepteurs de l'une ou l'autre de ces deux familles, mais les récepteurs α_{2A} -adrénergiques ont une affinité plus grande pour la noradrénaline centrale que les

récepteurs α_1 ou β -adrénergiques (Pepperl et Regan, 1994; voir Arnsten, 2000). Bien que les récepteurs α -adrénergiques soient tout aussi présents au niveau des structures cérébrales soutenant la mémoire que les récepteurs β -adrénergiques, ce sont ces derniers qui modulent la majorité des effets de la noradrénaline centrale sur la mémoire déclarative (Arnsten, 2000; Sara, 2000).

Contrairement aux hormones de la médullosurrénale, les corticostéroïdes, dont le cortisol (principal glucocorticoïde chez l'homme), sont très liposolubles et traversent facilement la barrière hémato-encéphalique. Ils rejoignent alors aisément les récepteurs glucocorticoïdes présents dans différentes régions cérébrales, dont les lobes frontaux (Sanchez et al., 2001), l'amygdale (Roosendaal, 2002) et l'hippocampe (McEwen et al., 1968). Il existe deux types de récepteurs corticostéroïdes: les récepteurs glucocorticoïdes de type I (ou récepteurs minéralocorticoïdes, *MRs*) et les récepteurs glucocorticoïdes de type II (ou récepteurs glucocorticoïdes, *GRs*). Les récepteurs glucocorticoïdes de type I, qui démontrent une affinité 6 à 10 fois plus élevée pour les corticostéroïdes que les récepteurs glucocorticoïdes de type II (Reul et de Kloet, 1985), jouent un rôle important lors de l'acquisition des informations en mémoire (de Kloet et al., 1999). Les récepteurs glucocorticoïdes de type II, quant à eux, jouent un rôle important lors de la consolidation des événements en mémoire (de Kloet et al., 1999). Sandi et al. (1995; voir aussi Sandi, 1998) ont proposé que les récepteurs glucocorticoïdes de type II soutiendraient la consolidation en favorisant la synthèse de glycoprotéines telles que les *neural cell adhesion molecules*, i.e., les molécules NCAMs, lesquelles sont

activement impliquées dans la formation de la mémoire à long terme (Davis et Squire, 1984).

En plus de moduler les fonctions mnésiques, les récepteurs corticostéroïdes sont aussi impliqués dans la régulation de l'axe HHS puisqu'ils activent les mécanismes de rétrocontrôle négatif de l'axe HHS. De fait, suite à un stress, les récepteurs corticostéroïdes des lobes frontaux et de l'hippocampe, par l'envoi d'un message inhibiteur à l'hypothalamus, entraînent l'arrêt de la libération du CRH. Les corticostéroïdes en circulation rejoignent également leurs récepteurs au niveau de l'hypothalamus, pour faire cesser la sécrétion de CRH, et au niveau de l'hypophyse, pour faire cesser la sécrétion d'ACTH. Enfin, mentionnons aussi que l'ACTH en circulation envoie un message inhibiteur à l'hypothalamus, chargé de limiter la sécrétion de CRH. Par ces mécanismes de rétrocontrôle négatif, les glandes surrénales produisent moins de corticostéroïdes et peuvent ainsi réduire et ramener à une valeur basale les concentrations sanguines de corticostéroïdes après un événement stressant.

Mais l'axe HHS n'est pas seulement activé lors d'un stress ou d'une émotion. Il est aussi activé en condition normale, alors que les corticostéroïdes sont libérés dans la circulation sanguine en fonction du rythme circadien. Le pattern circadien de ces hormones, dû à une série de libérations épisodiques de glucocorticoïdes, se caractérise par une augmentation importante des taux de corticostéroïdes le matin, qui atteignent un sommet peu avant le réveil, avant de diminuer graduellement pour atteindre leur niveau le plus bas au moment du coucher (Orth et al., dans Wilson et

Foster, 1992). La sécrétion circadienne des taux de corticostéroïdes, tout comme la sécrétion des taux de glucocorticoïdes lors du stress, est régularisée par les mécanismes de rétrocontrôle négatif de l'axe HHS (Orth et al., dans Wilson et Foster, 1992).

Les corticostéroïdes exercent donc leurs actions (e.g., régulation de l'axe HHS, modulation des processus mnésiques) en se liant à leurs récepteurs glucocorticoïdes de type I et II. Puisque ces récepteurs sont intra-cellulaires, ils agissent comme des facteurs de transcription en modulant le matériel génétique retrouvé dans les noyaux cellulaires (McEwen, 1991). De tels mécanismes d'action s'échelonnent souvent sur plus de 24 h, d'où le fait que les corticostéroïdes ont été déclarés des hormones à action lente (mode d'action génomique des corticostéroïdes; Schumacher, 1990). Pourtant, les corticostéroïdes parviennent à influencer les tissus-cibles, tels que les structures cérébrales, et les fonctions mnésiques, dans les minutes suivant leur sécrétion (voir McEwen, 1991; Schumacher, 1990; Orchinik et al., 1994; Falkenstein et al., 2000). Donc, d'autres mécanismes d'action que ceux nécessitant la modulation du matériel génétique doivent être en mesure de gérer les effets rapides des corticostéroïdes sur leurs tissus-cibles.

De fait, au cours de la dernière décennie, plusieurs chercheurs ont démontré que les corticostéroïdes pourraient exercer leurs effets rapides sur les tissus-cibles en se liant aux récepteurs des membranes plasmiques des cellules, ce qui stimulerait une cascade au niveau d'un système de seconds messagers (mode d'action non génomique des corticostéroïdes; Schumacher, 1990; Orchinik et al., 1994;

Falkenstein et al., 2000). Bien qu'à l'heure actuelle, on ne puisse préciser avec certitude quel système de seconds messagers serait impliqué dans les effets rapides des corticostéroïdes, des chercheurs ont postulé que les nucléotides cycliques seraient un groupe de seconds messagers à étudier étroitement (Schumacher, 1990; Falkenstein et al., 2000).

1.4 Mécanismes d'action neuropsychocroiniens par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire: les études animales.

1.4.1 Émotions négatives, hormones de la médullosurrénale et mémoire

Kety (1970) a été le premier à suggérer qu'une importante sécrétion périphérique d'adrénaline et de noradrénaline, engendrée par une émotion négative, pouvait optimiser la consolidation en mémoire de cette expérience négative. Cette hypothèse a d'abord été évaluée chez le rat. Des études comportementales ont démontré qu'une expérience émotionnelle négative, engendrant la sécrétion des hormones de la médullosurrénale, module la mémoire des rongeurs selon une courbe en U inversé. Contrairement aux effets néfastes des chocs électriques de forte intensité, les chocs électriques d'intensité moyenne, administrés après l'apprentissage d'un conditionnement aversif, optimisent la mémoire à long terme de cet apprentissage (voir les revues de littérature de Gold et McGaugh, 1975; McGaugh, 1983).

Par la suite, de nombreuses études ont confirmé ces effets d'optimisation des hormones de la médullosurrénale sur la mémoire émotive en rapportant que, contrairement à l'injection d'une solution saline, l'administration systémique ou

centrale d'adrénaline ou de noradrénaline, suite à un apprentissage aversif, optimise la mémoire à long terme de cet apprentissage (Gold et van Buskirk, 1975; voir les revues de littérature de Gold et McGaugh, 1975; McGaugh, 1983; McGaugh, 1990; Cahill et McGaugh, 1998; Roozendaal, 2000).

Par contre, contrairement à l'injection d'une solution saline, l'administration systémique ou centrale d'un antagoniste des récepteurs noradrénergiques centraux (e.g., le propranolol), avant un apprentissage aversif, annulera les effets d'optimisation mnésique des hormones de la médullosurrénale (adrénaline ou noradrénaline) injectées immédiatement après l'apprentissage (Gold et van Buskirk, 1978; voir la revue de littérature de McGaugh, 1983; McGaugh, 1990; Cahill et McGaugh, 1998; Roozendaal, 2000). De la même manière, administrer un antagoniste des récepteurs noradrénergiques (e.g., du propranolol) après avoir soumis des rongeurs à l'apprentissage d'une tâche aversive annulera les effets d'optimisation de l'expérience négative sur la mémoire à long terme (Cahill et al., 2000).

1.4.2 Émotions négatives, corticostéroïdes et mémoire

L'ensemble des travaux de recherche mentionnés ci-dessus tend donc à démontrer que les hormones de la médullosurrénale sont essentielles à la mémorisation d'événements négatifs. L'optimisation des souvenirs négatifs serait due aux effets modulateurs de ces hormones au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe (McGaugh, 1990 et 2000; Cahill, 2000; Cahill et McGaugh, 1998). Bien que les corticostéroïdes soient aussi sécrétés lors des expériences négatives (cf. 3.), peu d'études se sont intéressées aux effets des corticostéroïdes sur la mémoire émotive.

Ceci s'expliquerait par le fait que depuis de nombreuses années, les chercheurs ont observé qu'une élévation importante des taux de corticostéroïdes suite à un stress ou une injection de corticostéroïdes synthétiques engendre des troubles de mémoire chez l'animal (cf. section 4.3).

Par contre, récemment, Roozendaal et collaborateurs (1996; voir aussi Roozendaal, 2000 et 2002), ainsi que Sandi et collaborateurs (1994; voir aussi Cordero et al., 2002; Merino et al., 2000; Loscertales et al., 1997; voir Sandi, 1998), ont démontré le rôle important joué par les corticostéroïdes lors de la consolidation en mémoire d'informations négatives chez les animaux (rongeurs et oiseaux). Ainsi, contrairement à l'injection d'une solution saline, l'administration de corticostéroïdes synthétiques (e.g., de la corticostérone) à la suite de l'apprentissage d'une tâche aversive optimise la mémoire à long terme de cet apprentissage. Par contre, contrairement à l'administration d'un placebo, l'administration d'un inhibiteur de la sécrétion de corticostéroïdes (e.g., de la métyrapone) avant l'apprentissage d'une tâche aversive nuit à la consolidation et donc au rappel, 24 heures plus tard, de cet apprentissage (Roozendaal et al., 1996; Loscertales et al., 1997; Liu et al., 1999; Cordero et al., 2002; voir Roozendaal, 2000 et Sandi, 1998). Ces résultats obtenus chez les animaux tendent donc à démontrer que les corticostéroïdes pourraient aussi être impliqués dans la mémorisation d'événements négatifs.

1.4.3 Stress, hormones des glandes surrénales et mémoire

Très peu d'études se sont intéressées aux effets des hormones de la médullosurrénale, sécrétées lors d'un stress, sur la mémoire d'items non reliés à la source de stress. Chez les rongeurs, il a été démontré qu'une augmentation des taux d'adrénaline et de noradrénaline module la mémoire selon une courbe en U inversé (cf. voir section 4.1; Gold et McGaugh, 1975; McGaugh, 1983). Ainsi, dans certaines circonstances, comme par exemple lors de l'administration de chocs électriques de forte intensité, la hausse des taux d'hormones de la médullosurrénale nuit à la consolidation en mémoire d'informations acquises antérieurement.

Parce que les corticostéroïdes étaient considérés responsables, en grande partie, des effets physiologiques négatifs du stress sur l'organisme (Selye, 1959), les chercheurs ont privilégié l'étude des relations entre corticostéroïdes et mémoire. La découverte des effets négatifs, sur l'humeur, de thérapies aux glucocorticoïdes employées à titre de traitements anti-inflammatoires (Clark et al., 1952), ainsi que la découverte d'une présence accrue de récepteurs glucocorticoïdes dans l'hippocampe (McEwen et al., 1968), ont stimulé encore davantage les chercheurs à comprendre les effets du stress et des corticostéroïdes sur le cerveau et en particulier, sur les processus mnésiques.

Ainsi, des études électrophysiologiques réalisées *in vitro* ou *in vivo* chez le rat ont démontré qu'une augmentation des corticostéroïdes, suite au stress ou à une injection de glucocorticoïdes synthétiques, bloque l'induction de la « potentiation cellulaire à long terme » (*long-term potentiation, LTP*; Foy et al., 1987; Shors et al.,

1990; Diamond et al., 1992 et 1994; Xu et al., 1997; Garcia et al., 1997; Mesches et al., 1999; pour une revue de la littérature, voir Kim et Diamond, 2002). La « potentiation cellulaire à long terme » est une forme de plasticité neuronale reconnue pour son implication dans la consolidation des informations en mémoire (Bliss et Collingridge, 1993). De plus, l'hippocampe des rongeurs, lorsqu'étudiée in vitro ou in vivo, démontre aussi une diminution de son activité synaptique, i.e., une « dépression cellulaire à long terme » (*long-term depression, LTD*), suite à un stress (Kerr et al., 1994; Xu et al., 1997).

Puisque le stress peut influencer l'activité cellulaire de l'hippocampe, il est fort possible qu'un événement stressant, ainsi que les taux de corticostéroïdes sécrétés lors de celui-ci, puissent moduler les processus mnésiques de consolidation ou de rappel. Chez les rongeurs, des études ont effectivement démontré qu'une élévation des taux de corticostéroïdes, à la suite d'un stress de type physique (administration de chocs électriques) ou psychologique (exposition à un prédateur, e.g., un chat) était associée à une augmentation (Liu et al., 1999; Sandi, 1998) ou à une diminution (de Quervain et al., 1998; Diamond et al., 1999; Woodson et al., 2003; pour une revue de la littérature, voir Kim et Diamond, 2002; Sauro et al., 2003) de la performance pour des tâches de mémoire apprises précédemment, telles des tâches de mémoire spatiale ou des paradigmes d'apprentissages aversifs.

Les processus d'encodage, chez les rongeurs, se sont aussi révélés sensibles aux effets du stress, alors qu'une hausse des taux de corticostéroïdes engendrée par l'exposition à un stresseur a été associée à des déficits d'apprentissage pour des

tâches de mémoire spatiale ou pour des paradigmes d'apprentissages aversifs (Kim et al., 2001; Klenerova et al., 2002 et 2003; pour une revue de la littérature, voir McEwen et Sapolsky, 1995; Sauro et al., 2003). D'autres études, par contre, ont démontré qu'une hausse des taux de corticostéroïdes, à la suite du stress, était associée à une amélioration des capacités d'apprentissage pour des paradigmes de conditionnement classique (Shors et al., 1992; Servatius et Shors, 1994; Beylin et Shors, 1998; Shors, 2001).

Le stress aigu, qui survient à la suite d'une situation stressante isolée, semble donc avoir des effets divergents sur la mémoire, puisqu'il s'est montré en mesure d'optimiser ou de nuire à l'apprentissage ainsi qu'à la consolidation et/ou au rappel d'informations non reliées à la source de stress. Les effets modulateurs des corticostéroïdes, sécrétés lors du stress aigu, s'exerceraient sur les structures cérébrales soutenant les fonctions mnésiques via un mode d'action non génomique. Lorsque plusieurs stress aigus sont vécus fréquemment (e.g., exigences au travail), ou lorsqu'une situation très stressante n'a pas été gérée efficacement (e.g., un deuil), l'état de stress aigu devient un état de stress chronique. Dans de telles circonstances, les taux de corticostéroïdes restent chroniquement élevés et exercent leurs effets sur les tissus-cibles, au moins en partie, via un mode d'action génomique. Contrairement aux effets différentiels du stress aigu sur la mémoire, les effets du stress chronique sur les processus mnésiques ne se sont avérés que très négatifs. De fait, plusieurs études chez les rongeurs ont démontré qu'une hausse chronique des corticostéroïdes était associée à d'importants déficits mnésiques, et même, dans le pire des cas, à une

atrophie des cellules de l'hippocampe (McEwen et Sapolsky, 1995; Sapolsky, 2000; Kim et Diamond, 2002).

Enfin, l'administration d'une seule dose de corticostéroïdes synthétiques (e.g., de la corticostérone), dans le but d'imiter les effets du stress aigu sur la mémoire, s'est vue parfois aider (Flood et al., 1978), parfois nuire (de Quervain et al., 1998) à la mémorisation d'informations apprises auparavant (pour une revue de la littérature, voir Lupien et McEwen, 1997). L'administration d'une dose de corticostéroïdes avant l'apprentissage d'une tâche de mémoire spatiale a aussi été associée à des troubles de mémoire (Vicedomini et al., 1986). Finalement, tout comme pour les effets du stress chronique sur la mémoire, l'administration chronique de corticostéroïdes, avant ou après l'apprentissage, a été associée à des déficits mnésiques importants (voir Lupien et McEwen, 1997; Kim et Diamond, 2002).

Les études réalisées chez les animaux démontrent donc qu'une hausse des corticostéroïdes, à la suite d'un stress aigu ou de l'injection d'une seule dose de corticostéroïdes synthétiques, est associée parfois à une augmentation, parfois à une diminution, des processus mnésiques. Plus uniformes, les effets du stress chronique, ou d'une administration chronique de corticostéroïdes synthétiques, sont associés à des troubles mnésiques importants.

1.5 Mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire: les études humaines.

Des recherches portant sur les mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire ont aussi été réalisées chez l'humain. Le premier article de cette thèse présente ces études. On trouvera aussi, à la fin de cet article, une définition des facteurs conceptuels et méthodologiques à contrôler afin de déterminer plus explicitement le rôle des hormones de la médullosurrénale et des corticostéroïdes, activés lors des émotions négatives et du stress, sur la mémoire humaine.

1.6 ARTICLE 1

La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ?

Françoise S. Maheu et Sonia J. Lupien

Médecine/sciences (2003), 19(1), janvier, 118-124.

**La mémoire aux prises avec les émotions et le stress:
un impact nécessairement dommageable ?**

Françoise S. Maheu^{1,2} et Sonia J. Lupien^{1,3,4}

(1) Centre de recherche de l'Hôpital Douglas

(2) Département de psychologie de l'Université de Montréal

(3) Institut universitaire de gériatrie de Montréal

(4) Département de psychiatrie de l'Université McGill

Correspondance:

Françoise S. Maheu

Centre de recherche de l'Hôpital Douglas,

Pavillon Frank B. Common

6875 boul. LaSalle, Verdun, Québec, H4H 1R3

courriel: [REDACTED]

Les travaux de F.S.M. sont subventionnés par une bourse des Instituts canadiens de recherche en santé (ICRS). Les travaux de S.J.L. sont subventionnés par le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG).

Résumé

Les émotions optimisent le rappel d'un événement traumatisant alors que le stress nuit à l'apprentissage de toute information lors d'une situation perturbatrice. Ces effets divergents des émotions et du stress sur la mémoire ont été attribués aux réactions physiologiques manifestées par l'organisme. En effet, lors de situations traumatisantes, les catécholamines et les glucocorticoïdes, en particulier, sont sécrétés. Ces neurohormones seraient des agents modulateurs des capacités mnésiques. Cet article caractérisera les effets spécifiques des émotions et du stress sur la mémoire. Les déterminants psychologiques et biologiques responsables de ces effets seront présentés, et nous soulèverons différents points méthodologiques dans le but de nuancer l'implication de ces déterminants quant à l'impact des émotions et du stress sur la mémoire. Mieux définir les effets des émotions et du stress sur la mémoire devrait permettre de comprendre plus spécifiquement les déficits cognitifs dont souffrent les patients qui, atteints de dépression ou d'un syndrome de stress post-traumatique, présentent des troubles émotionnels.

ABSTRACT***Memory at odds with emotion and stress:
is the impact necessarily negative ?***

While intense negative events are vividly recalled, information learned during stressful situations is poorly remembered. These differential effects of emotions and stress on memory have been attributed to the physiological manifestations generated during those affective states. Intense emotional and stressful events trigger the secretion of catecholamines and of glucocorticoids, in particular. These neurohormones would be modulatory agents of memory functions. In the first part of this paper, we review the specific effects emotions and stress have on memory. We then summarize the psychological and biological determinants responsible for these effects. Finally, we discuss different methodological issues that could explain the discrepancy found between the impact of emotions and stress on memory. Defining more precisely the effects emotion and stress have on memory will lead to a better comprehension of the cognitive problems that characterize patients dealing with emotional turmoil, such as patients suffering from depression or post-traumatic stress disorder.

Les émotions et le stress partagent de nombreuses caractéristiques [1]. En effet, un stress peut être ressenti lors d'une émotion, comme c'est le cas, par exemple, de la tristesse vécue lors d'un deuil, souvent accompagnée d'un état de stress. À l'inverse, lors d'une situation stressante, un individu peut ressentir différents types d'émotions, telles la peur ou la surprise. De plus, tout comme le stress, une émotion est une expérience affective intense, consciente, observable et brève engendrée par des stimulus identifiables. Des agents de type physique (e.g., exercice physique) ou psychologique (e.g., être confronté à une situation nouvelle ou imprévisible) se sont révélés capables de susciter une émotion tout autant qu'un stress [2]. Enfin, lors d'une émotion comme d'un stress, l'organisme émet des réactions physiologiques. Il en résulte une mobilisation de l'énergie et des manifestations biologiques (*voir* ci-dessous) dont le principal effet est d'augmenter le niveau de vigilance (c'est-à-dire de stimuler la concentration) [2, 3].

Bien qu'ils partagent ces similitudes, les émotions et le stress sont en réalité deux entités distinctes [1]. Ainsi, une expérience émotive ne suscite pas toujours un stress (exemple de la tristesse ressentie en regardant un film), alors qu'un stress engendre presque toujours une émotion spécifique (exemple d'un stress dû à un accident de voiture, accompagné de la peur de se blesser gravement). Aussi, les protocoles utilisés en laboratoire pour susciter une émotion ou un stress varient de façon importante. L'induction des émotions se fait passivement, l'individu étant soumis à la présentation d'images, de films ou de mots qui auront comme impact souhaité de susciter une émotion négative. Le stress, en revanche, est habituellement induit de façon active: on sollicite la participation d'un individu en le plaçant devant

une situation nouvelle et imprévisible, comme celle où il se trouve obligé à prononcer un discours en public.

Fondements physiologiques des émotions et du stress

Malgré les distinctions qui opposent émotions et stress, l'organisme présente la même réactivité physiologique lorsqu'il est soumis à l'un ou l'autre de ces deux états affectifs [3, 4]. Les manifestations se caractérisent principalement par l'augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, ainsi que par l'élévation de la sécrétion d'hormones telles que certaines catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et les glucocorticoïdes.

Il s'agit dans un premier temps d'une mobilisation rapide du système nerveux autonome (SNA). Lorsque le cerveau perçoit et reconnaît le caractère émotif ou stressant d'un événement, il stimule immédiatement l'hypothalamus, lequel active le SNA. Celui-ci stimule alors la médullosurrénale, laquelle sécrète davantage d'adrénaline et de noradrénaline (*figure 1*; [4]).

Dans un second temps, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien s'active (*figure 2*; [4]). Le cerveau donne alors l'ordre à l'hypothalamus de sécréter l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH), qui entraîne une augmentation de la libération de la corticotrophine (ACTH) par l'hypophyse. Par la suite, l'ACTH stimule la corticosurrénale, qui sécrète des glucocorticoïdes [4]. Le cortisol, principal glucocorticoïde chez l'homme, est très liposoluble et traverse donc facilement la barrière hémato-encéphalique. Il rejoint alors les récepteurs

glucocorticoïdes présents dans différentes régions cérébrales, dont le cortex préfrontal [5] et le complexe hippocampique (hippocampe, gyrus parahippocampique et cortex enthorinal; [6]). La mémoire déclarative, c'est-à-dire la mémoire des scènes et expériences vécues en fonction des endroits et moments où ces événements ont eu lieu, est très sensible aux émotions et au stress, puisqu'elle dépend de ces deux régions [7]. Contrairement au cortisol, l'adrénaline et la noradrénaline sécrétées en périphérie ne rejoignent pas si facilement les structures cérébrales, car se sont des molécules hydrosolubles qui ne traversent pas aisément la barrière hémato-encéphalique [8]. Toutefois, ces catécholamines périphériques réussissent à stimuler la sécrétion de noradrénaline au niveau du cerveau en envoyant un message le long de fibres viscérales efférentes aboutissant au cortex (*figure 1*). Des études réalisées chez des rongeurs ont démontré que des fibres rénales sympathiques reliaient les reins et les glandes surrénales au bulbe rachidien inférieur [9]. Ces fibres viscérales afférentes suivent alors les projections du nerf vague et forment des synapses au niveau du noyau du tractus solitaire, à partir duquel les neurones noradrénergiques projettent des fibres efférentes vers le cortex [10].

Le système noradrénergique central n'a cependant pas besoin de ce message nerveux provenant de la périphérie pour s'activer lors d'une émotion ou d'un stress. Les cellules nerveuses du locus coeruleus, un noyau regroupant des neurones noradrénergiques dans la région médiane rostrale de la protubérance, sont directement stimulées par l'hypothalamus, avant même que les catécholamines périphériques en provenance de la médullosurrénale ne leur en donnent l'ordre [8]. La stimulation du locus coeruleus entraîne une augmentation de la sécrétion de noradrénaline qui suivra

des fibres efférentes jusqu'aux noyaux noradrénergiques du cortex, retrouvés, entre autres, au niveau du complexe hippocampique, et plus particulièrement de l'amygdale [8]. De fait, la consolidation en mémoire de tout événement perturbateur sollicite non seulement le cortex préfrontal et l'hippocampe, mais également l'amygdale, qui appartient au lobe limbique du cerveau, une région cérébrale reconnue pour son implication dans l'analyse du caractère émotif d'un stimulus [3]. Plusieurs études ont démontré le rôle primordial que joue l'amygdale dans l'identification et la mémorisation d'événements traumatisants, chez l'animal comme chez l'humain [3, 11, 12].

Effets des émotions sur la mémoire humaine

Phénomène de la mémoire flash (Flashbulb Memory)

Plus une information revêt d'importance, plus l'attention qui lui est portée est grande, et plus elle sera solidement mémorisée. Un événement traumatisant, contrairement à toute situation banale, est suffisamment saillant pour capter toutes les ressources attentionnelles d'un individu, ce qui optimise son emmagasinage et sa consolidation en mémoire [13].

Ainsi, plusieurs d'entre nous, se souvenant clairement des attentats du 11 septembre 2001 à New York et à Washington, se souviennent également de l'heure qu'il était, des gens avec qui ils étaient ou encore de ce qu'ils étaient en train de faire lorsqu'ils ont appris la nouvelle. En revanche, le déroulement d'une journée quotidienne quelques jours avant les événements du 11 septembre n'aura pas été conservé aussi fortement en mémoire. Récemment, Scott et Pondosa [14] ont

démontré que ce phénomène de la mémoire flash, c'est-à-dire le très fort souvenir qu'on a d'un événement perturbateur, est créé aussi bien par des émotions positives que négatives. En étudiant la qualité du rappel de différentes situations émotives, ces chercheurs ont rapporté qu'un fait positif tel que la sortie de prison de Nelson Mandela était aussi bien mémorisé qu'un fait négatif comme l'explosion de la navette spatiale *Challenger*.

Rôle de la noradrénaline

De nombreuses études ont proposé que la hausse significative des catécholamines dans l'amygdale optimiserait la consolidation en mémoire des événements traumatisants [8,11]. L'amygdale est en effet une région riche en récepteurs α - et β -adrénergiques. Lorsque la noradrénaline active les récepteurs β -adrénergiques, en particulier, l'amygdale accorde une connotation émotive, donc importante, aux informations à mémoriser. Une attention soutenue serait portée aux événements négatifs et l'hippocampe s'assurerait de la bonne consolidation en mémoire des informations modulées par l'amygdale [11]. Cette théorie suggère donc que l'administration, lors de l'apprentissage d'un événement perturbateur, d'une substance pouvant bloquer les récepteurs noradrénergiques centraux empêcherait la noradrénaline d'optimiser la consolidation de l'événement en mémoire.

Chez l'être humain, plusieurs études ont tenté de vérifier cette hypothèse en utilisant des substances capables de bloquer les récepteurs β -adrénergiques aux niveaux périphérique et central, telles que le propranolol. Cette substance est un β -

bloquant très liposoluble qui franchit aisément la barrière hémato-encéphalique [15]. De plus, elle se lie également à des protéines plasmatiques, dont l'orosomucoïde (glycoprotéine α_1 -acidique), qui traversent également la barrière hémato-encéphalique. Une fois à destination, les molécules de propranolol se détachent promptement des protéines et, puisqu'elles sont très liposolubles, se distribuent rapidement et équitablement dans les tissus périphériques et dans différentes régions du cerveau, dont l'amygdale et l'hippocampe [15].

Cahill *et al.* [16], en utilisant le propranolol, ont été les premiers à démontrer que la noradrénaline était impliquée dans les processus de mémoire émotive chez l'humain. Ces chercheurs ont présenté à deux groupes de sujets des histoires à valence émotive neutre (condition neutre) et, à deux autres groupes, des histoires à valence émotive négative (condition émotive). Deux des groupes de sujets recevaient un placebo, tandis que les deux autres groupes recevaient du propranolol. Les volontaires, croyant participer à une étude sur la réactivité physiologique manifestée face à des stimulus, étaient soumis à une tâche de mémoire incidente, c'est-à-dire que l'expérimentateur n'avisait pas les sujets qu'ils devraient ultérieurement se rappeler du matériel présenté [7]. Les participants recevaient alors la consigne de regarder attentivement les histoires présentées, pendant que des moniteurs enregistraient leur rythme cardiaque et leur pression sanguine. Un test de mémoire « surprise » a eu lieu une semaine plus tard (le rappel étant d'autant meilleur que l'intervalle de temps après application de stimulus émotifs est long [17]). Les résultats démontrent que les sujets du groupe placebo se rappellent un plus grand nombre d'éléments de l'histoire

émotive que les sujets du groupe propranolol, tandis que, dans la condition neutre, la performance au rappel des deux groupes est similaire. Des résultats semblables ont également été obtenus par Van Stegeren *et al.* [18] et par O'Carroll *et al.* [19]. Ils tendent à démontrer que la noradrénaline est essentielle à la mémorisation des événements émotifs.

Effets du stress sur la mémoire humaine

Phénomène de l'interférence

Lorsque trop d'informations demandent à être traitées en même temps, les ressources attentionnelles d'un individu ne suffisent plus à la demande. Distinguer les stimulus qu'il est important d'apprendre devient difficile, ce qui nuit au rappel immédiat ou différé des items [2]. Plusieurs facteurs comme le froid ou le bruit créent du stress et engendrent une telle situation d'interférence. On observe ainsi que des individus soumis à un apprentissage d'items à valence émotive neutre dans un environnement bruyant ne se rappellent, immédiatement après, qu'un faible pourcentage des éléments présentés [2].

Afin de caractériser l'impact d'un stress psychologique sur la mémoire humaine, des chercheurs ont développé une épreuve appelée le TSST (*Trier social stress test*; [20]). Un stress de type psychologique est un stress issu de toute confrontation entre un individu et une situation jugée par ce dernier comme étant nouvelle, imprévisible, incontrôlable, inattendue ou surprenante [2]. Les sujets soumis au TSST doivent discourir à propos d'un sujet neutre, mais difficile à

développer, et résoudre des problèmes arithmétiques en public. L'impact de cette épreuve sur la mémoire est mesuré en soumettant des individus au TSST et, aussitôt après, à l'apprentissage d'items à valence émotionnelle neutre. Le stress engendré par le TSST nuit à la performance mnésique des sujets, puisque ces derniers ne se rappellent, immédiatement après l'encodage des items, qu'un petit nombre de stimulus [voir 21].

Rôle du cortisol

Il a été suggéré que le cortisol sécrété par l'organisme confronté à un stress tel que le TSST serait l'un des facteurs responsables des effets néfastes du stress sur la mémoire [21]. Les chercheurs ont tenté de confirmer cette hypothèse en observant le profil cognitif de certains patients dont les taux de cortisol endogène sont chroniquement élevés (patients souffrant de dépression majeure ou du syndrome de Cushing, c'est-à-dire d'un état d'hypercorticisme chronique, par exemple): les résultats montrent l'existence d'importants déficits de la mémoire déclarative chez ces patients [voir 22].

Il a alors été proposé que les effets du stress sur la mémoire seraient dus à la saturation, par des taux de cortisol élevés, des récepteurs des glucocorticoïdes situés dans le cortex préfrontal et l'hippocampe [23, 24]. Plusieurs études animales ont souligné l'implication de ces récepteurs dans le fonctionnement des processus mnésiques : les récepteurs des glucocorticoïdes de type I jouent un rôle lors de la sélection des informations à retenir, tandis que les récepteurs de type II sont sollicités lors de la mémorisation de ces informations [24, 25].

Pour imiter les effets physiologiques du stress, des glucocorticoïdes synthétiques (hydrocortisone et cortisone) ont été administrés à de jeunes sujets sains avant de les soumettre à l'apprentissage d'une liste de mots neutres. D'une façon attendue, la hausse des taux de cortisol s'accompagnait de troubles mnésiques, puisque les sujets ayant reçu des glucocorticoïdes synthétiques ont mémorisé un plus petit nombre de mots que les sujets ayant reçu un placebo [21]. De Quervain *et al.* [26] ont quant à eux observé des troubles de la mémoire déclarative après l'administration de cortisone une heure avant le rappel de mots, alors qu'aucun déficit mnésique n'était enregistré lors d'une administration de cortisone une heure avant, ou immédiatement après, l'apprentissage des items. Ces résultats laissent donc sous-entendre que les processus de rappel, tout comme ceux d'encodage ou de consolidation de stimulus, seraient vulnérables à une hausse des taux de cortisol.

Toutefois, l'hypothèse selon laquelle les glucocorticoïdes auraient des effets modulateurs, et non pas exclusivement négatifs, sur la mémoire humaine a récemment été proposée. Lupien *et al.* [27] ont d'abord administré, à de jeunes sujets sains, de la métyrapone, un inhibiteur de la synthèse de cortisol, puis ont ramené les taux de cortisol des sujets à leur niveau de base en administrant de l'hydrocortisone (condition expérimentale). La performance mnésique des sujets a été évaluée dans ces deux conditions, et comparée à la performance obtenue à la même tâche de mémoire effectuée sous placebo (condition contrôle). Les résultats montrent qu'une diminution des taux de cortisol, comparativement au placebo, nuit à la mémoire déclarative, et qu'une administration d'hydrocortisone annule les effets de la métyrapone et ramène

les capacités mnésiques à leur niveau optimal de fonctionnement. Ces auteurs ont également démontré dans la même étude que l'administration d'hydrocortisone dans l'après-midi, alors que les taux de cortisol sont physiologiquement bas en raison des variations circadiennes de sa sécrétion [4], facilite le rappel d'une liste de mots, comparativement à l'administration d'un placebo. Ces résultats suggèrent que les effets des glucocorticoïdes sur la mémoire humaine sont relatifs plutôt qu'absolus. L'impact d'une hausse des taux de cortisol ne serait pas nécessairement négatif, mais dépendrait plutôt du niveau des taux de glucocorticoïdes en circulation au moment de l'augmentation de la sécrétion de cortisol.

Parle-t-on d'un même phénomène?

De nombreuses études ont démontré que les émotions et le stress sont deux entités distinctes qui n'ont pas le même impact sur la mémoire. Alors que les émotions optimisent la mémorisation des événements traumatisants, le stress engendré par une situation perturbatrice nuit à l'apprentissage de toute information. On constate que deux domaines d'étude indépendants ont traité de l'impact des émotions et du stress sur la mémoire. Dans le premier, les émotions négatives, en augmentant le taux de sécrétion des catécholamines dans le sang, optimisent la mémoire de l'événement ayant induit l'émotion. Dans le second, les effets négatifs du stress sur la mémoire sont dus à l'élévation des taux de cortisol dans le sang, ce qui nuit au bon fonctionnement de l'hippocampe.

Bien que cette hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action ait longtemps paru appropriée pour décrire les effets différentiels du stress et des

émotions négatives sur la mémoire, elle est sérieusement remise en question, du fait qu'au moins deux divergences méthodologiques majeures existent entre les protocoles expérimentaux des recherches de ces deux domaines d'étude.

Utilisation de différentes tâches de mémoire

Lorsqu'un événement perturbateur survient, toute l'attention d'un individu est captée par cet événement. Dans les protocoles expérimentaux utilisés par les études évaluant l'impact des émotions sur la mémoire, les chercheurs ont mesuré la capacité d'un individu à se remémorer l'événement qui a induit l'émotion. Puisque les catécholamines sécrétées lors de l'émotion dirigerait toute l'attention d'un individu sur l'événement négatif, au détriment d'ailleurs de tous les détails concernant la situation [13], il n'est pas surprenant de constater que le rappel d'un événement négatif est optimisé en mémoire.

Les études mesurant l'impact du stress sur la mémoire, en revanche, se sont attachées à mesurer les capacités d'un individu à mémoriser des informations non reliées à la source de stress. Lorsqu'un individu doit mémoriser des informations ne concernant pas l'événement ayant induit les émotions ou le stress, l'apprentissage de ces items supplémentaires devient beaucoup plus difficile. Disposant de ressources attentionnelles limitées, un individu ne peut pas traiter à la fois des informations concernant l'événement perturbateur (ici, le stressor) et des items reliés à la tâche de mémoire. Les effets différentiels des émotions et du stress sur la mémoire pourraient donc s'expliquer du fait qu'on ne mesure pas, dans les protocoles méthodologiques des deux domaines de recherche, la mémorisation d'items ayant la même valence

émotive (négatif *versus* neutre) et revêtant la même signification pour le sujet (items ayant induit l'émotion *versus* item banal non relié à la source de stress).

Sexe des sujets sélectionnés : rôle de la noradrénaline

Les recherches évaluant les effets du stress sur la mémoire ont été effectuées, en grande majorité, auprès d'échantillons seulement constitués d'hommes, plus réactifs que les femmes au stress [21, 28]. Les chercheurs évaluant l'impact du stress sur la mémoire ont ainsi délibérément choisi de constituer des échantillons de sujets ne comprenant que des hommes, après avoir constaté que les hormones sexuelles féminines influençaient la réactivité cortisolémique au stress [28]. Ainsi, les femmes en phase lutéale (jours 15 à 28 du cycle menstruel), dont les taux sanguins d'œstrogènes sont très élevés, ont une réponse cortisolémique similaire à celle des hommes lorsqu'elles sont soumises à un stress. En revanche, les femmes en phase folliculaire (jours 5 à 13 du cycle menstruel; taux sanguins d'œstrogènes peu élevés) ou prenant des anovulants (taux sanguins d'œstrogènes moyennement élevés) présentent une réactivité cortisolémique au stress beaucoup moins importante que les hommes ou que les femmes en phase lutéale [28]. Les œstrogènes semblant moduler la hausse des taux de cortisol, il semblerait nécessaire de contrôler cette variable concomitante dans les études visant à évaluer l'impact du stress sur la mémoire.

Les recherches portant sur les émotions ont, quant à elles, eu plus souvent recours à des sujets de sexe féminin que masculin, car les femmes sont plus réactives que les hommes à des stimulus émotionnels [11]. Si la vigilance des femmes est particulièrement sollicitée par ce type de stimulus, il est fort probable que le niveau

d'attention qu'elles porteront aux événements perturbateurs sera plus important que celui porté par les hommes aux mêmes stimulus. Sélectionner, dans un échantillon, des sujets qui répondent plus fortement aux stimulus émotionnels mènera évidemment à conclure, sans trop de difficulté, que la mémoire d'événements traumatisants est optimisée.

Dans le cadre des études portant sur les émotions, choisir majoritairement des femmes pose un second problème car, outre le cortisol, les œstrogènes influencent également la sécrétion de noradrénaline: stimulation de la synthèse, augmentation de la sensibilité des récepteurs noradrénergiques et inhibition du catabolisme de la noradrénaline en inhibant la monoamine oxydase [29]. Les femmes, qui ont bien sûr des taux d'œstrogènes plus élevés que les hommes, risquent donc de présenter des taux sanguins de noradrénaline plus élevés que les hommes. Lorsqu'un échantillon de sujets est constitué majoritairement de femmes, il y a ainsi de fortes chances que la mémoire des événements perturbateurs soit optimisée chez les sujets de ce groupe, puisque la bonne performance des femmes haussera la performance moyenne du groupe.

Il en va de même pour les femmes prenant des anovulants. Ces dernières ont bien sûr des taux de noradrénaline plus élevés que les hommes, mais aussi plus élevés que les femmes ne prenant pas d'anovulants. En effet, les taux élevés d'œstrogènes retrouvés chez les femmes utilisant des anovulants risquent de hausser davantage leurs taux de noradrénaline, par rapport aux femmes ne prenant pas la pilule contraceptive. Les femmes faisant usage d'anovulants peuvent donc être encore plus

stimulées à diriger leur attention sur l'événement perturbateur que les autres sujets de l'échantillon, ce qui haussera encore la performance moyenne du groupe.

Enfin, l'effet des β -bloquants est également soumis à l'influence de la prise d'anovulatoires, d'où encore la difficulté d'inclure, dans les échantillons expérimentaux, une quantité élevée de femmes. En effet, Kendall *et al.* [30] rapportent que les anovulants inhibent l'activité des enzymes hépatiques du foie, ce qui diminue la vitesse de dégradation des β -bloquants, lesquels restent alors plus longtemps dans le sang. Le blocage des récepteurs noradrénergiques par les β -bloquants et, par conséquent, l'impossibilité pour la noradrénaline de rejoindre ses récepteurs sont donc des effets optimisés à plus long terme chez les femmes faisant usage d'anovulants. Majoritaires dans un échantillon de sujets auxquels est administré un β -bloquant, les femmes prenant des anovulants risquent de présenter plus de difficulté que les autres sujets du groupe (hommes ou femmes ne prenant pas la pilule contraceptive) à mémoriser un événement émotif. La performance moyenne pour l'ensemble des sujets du groupe en est alors affaiblie, laissant sous-entendre qu'un manque de noradrénaline empêche, chez tout individu, l'optimisation de la mémoire d'un événement perturbateur.

Conclusion

Émotions et stress semblent donc être deux entités distinctes puisqu'ils présentent un impact différent sur la mémoire: les émotions optimiseraient le rappel d'un événement traumatisant, alors que le stress nuirait à l'apprentissage de toute

information lors d'une situation perturbatrice. Cependant, avant de conclure qu'émotions et stress ont effectivement un impact contraire sur la mémoire, les divergences méthodologiques que nous avons mises en relief entre ces deux domaines d'études devront être contrôlées et vérifiées par de futures études.

De plus, les émotions et le stress sont régularisés par des mécanismes d'action psychologique et physiologique complexes et multiples, qui n'impliquent pas la sécrétion d'une seule hormone. En fait, plusieurs neurohormones s'activent au cours de ces réactions affectives, comme la sérotonine, la dopamine et les œstrogènes. Comprendre le rôle joué par chacune de ces neurohormones, ainsi que les interactions qu'elles partagent, serait nécessaire pour bien définir les effets d'une situation traumatisante en termes de mémorisation.

Il semble également fort souhaitable d'obtenir une meilleure compréhension du fonctionnement de certaines structures cérébrales sollicitées lors de situations traumatisantes. L'amygdale, par exemple, renferme des récepteurs capables de reconnaître la noradrénaline, le cortisol et les œstrogènes, et entretient des liens étroits avec l'hippocampe. Bien comprendre son fonctionnement devrait permettre de mieux concevoir les effets modulateurs des hormones sur les processus mnésiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Lupien, S.J., Brière, S. Memory and Stress. In: Fink G, ed. *The Encyclopedia of Stress*. San Diego: Academic Press, 2000: 721-28.
- [2] Mandler, G. *Mind and Body, the Psychology of Emotion and Stress*. New York: W.W. Norton & Compagny, 1984: 330 p.
- [3] LeDoux, J. *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster Inc., 1996: 384 p.
- [4] Norman, A.W., Litwack, G. *Hormones, 2nd Edition*. San Diego: Academic Press, 1997: 558 p.
- [5] Sanchez, M.M., Young, L.J., Plotsky, P.M., Insel, T.R. Distribution of Corticosteroid Receptors in the Rhesus Brain: Relative Absence of Glucocorticoid Receptors in the Hippocampal Formation. *J Neurosci* 2000; 20: 4657-68.
- [6] McEwen, B.S., Weiss, J.M., Schwartz, L.S. Selective Retention of Corticosterone by Limbic Structures in Rat Brain. *Nature* 1968; 220: 911-12.
- [7] Tulving, E., Craik, F.I.M. *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Oxford University Press, 2000: 700 p.

- [8] McGaugh, J.L. Memory-A Century of Consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251.
- [9] Wyss, J.M., Donovan, M.K. A Direct Projection from the Kidney to the Brainstem. *Brain Res* 1984; 298: 130-134.
- [10] Zardetto-Smith, A.M., Gray, T.S. Organization of Peptidergic and Catecholaminergic Efferents from the Nucleus of the Solitary Tract to the Rat Amygdala. *Brain Res Bull* 1990; 25: 875-87.
- [11] Cahill, L. Neurobiological Mechanisms of Emotionally Influenced, Long-Term Memory. *Prog Brain Res* 2000; 126: 29-37.
- [12] Phelps E.A., Anderson, A.K. Emotional Memory: What Does the Amygdala Do ? *Curr Biol* 1997; 7: R311-R314.
- [13] Christianson, S.A. Emotional Stress and Eyewitness Memory: A Critical Review. *Psychol Bull* 1992; 112: 284-09.
- [14] Scott, D., Ponsoda, V. The Role of Positive and Negative Affect in Flashbulb Memory. *Psychol Rep* 1996; 79: 467-73.
- [15] Tanaka, H., Mizojiri, K. Drug-Protein Binding and Blood-Brain Barrier Permeability. *J Pharmacol Exp ther* 1999; 288: 912-18.

[16] Cahill, L., Prins, B., Weber, M., McGaugh, J.L. β -Adrenergic Activation and Memory for Emotional Events. *Nature* 1994; 371: 702-4.

[17] Kleinsmith, L.J., Kaplan, S. Paired-Associate Learning As a Function of Arousal and Interpolated Interval. *J Exp Psychol Gen* 1963; 65:190-93.

[18] van Stegeren, A.H., Everaerd, W., Cahill, L., McGaugh, J.L., Gooren, L.J.G. Memory for Emotional Events: Differential Effects of Centrally Versus Peripherally Acting β -blocking Agents. *Psychopharmacology* 1998; 138: 305-10.

[19] O'Carroll, R.E., Drysdale, E., Cahill, L., Shajahan, P., Ebmeier, K.P. Stimulation of the Noradrenergic System Enhances and Blockade Reduces Memory for Emotional Material in Man. *Psychol Med* 1999; 29: 1083-1088.

[20] Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H. The "Trier Social Stress Test"- A Toll for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 1993; 28: 76-81.

[21] Lupien, S.J., McEwen, B.S. The Acute Effects of Corticosteroids on Cognition: Integration of Animal and Human Model Studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 24: 1-27.

- [22] Sapolsky, R.M. Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-933.
- [23] Lupien, S.L., Lepage, M. Stress, Memory, and the Hippocampus: Can't Live With It, Can't Live Without It. *Behav Brain Res* 2001; 126: 137-158.
- [24] de Kloet, E.R., Oitzl, M.S., Joëls, M. Stress and Cognition: Are Corticosteroids Good or Bad Guys ? *Trends Neurosci* 1999; 22: 422-426.
- [25] de Kloet, E.R. Stress in the Brain. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 187-198.
- [26] de Quervain, D.J.F., Roozendaal, B., Nitsch, R.M., McGaugh, J.L., Hock, C. Acute Cortisone Administration Impairs Retrieval of Long-Term Declarative Memory in Humans. *Nature Neurosci* 2000; 3: 313-14.
- [27] Lupien, S.L., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ménard, C., Ng Yin Kin, N.M.K., Nair, N.P.V. The Modulatory Effects of Corticosteroids on Cognition: Studies in Young Human Populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 401-16.
- [28] Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. Impact of Gender, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptives on the Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Psychosom Med* 1999; 61: 154-62.

[29] McEwen, B.S. Non-genomic and Genomic Effects of Steroids on Neural Activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:141-147.

[30] Kendall, M.J., Jack, D.B., Quarterman, C.P., Smith, S.R., Zaman, R. β -Adrenoceptor Blocker Pharmacokinetics and the Oral Contraceptive Pill. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17: 87s-89s.

Figure 1. Activation du système noradrénergique. Le cerveau, après avoir interprété un événement comme étant traumatisant, stimule l'hypothalamus, qui, à son tour, mobilise le système nerveux autonome (SNA). Ce dernier active la médullosurrénale, qui déclenche alors la sécrétion des catécholamines- adrénaline et noradrénaline- responsables de l'activation du nerf vague et du tractus solitaire. Les influx nerveux en provenance du tractus solitaire stimulent le locus coeruleus, ce qui déclenche l'activation du système noradrénergique central. La noradrénaline sécrétée par le locus coeruleus rejoint les noyaux noradrénergiques centraux de l'amygdale et de l'hippocampe. Notons que l'hypothalamus peut activer lui-même les cellules du locus coeruleus, et stimuler ainsi la sécrétion de noradrénaline avant même que les catécholamines périphériques en provenance de la médullosurrénale n'en donnent l'ordre au locus coeruleus.

Figure 2. Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) lors d'un événement traumatisant. La sécrétion de CRH (hormone de libération de la corticotropine) par l'hypothalamus stimule la production d'ACTH (hormone adrénocorticotrope adénohypophysaire) par l'hypophyse. La corticosurrénale détecte les niveaux sanguins d'ACTH et, en réponse à cette activation de l'hypophyse, sécrète du cortisol. Celui-ci s'accumule dans le sang et rejoint ses récepteurs, situés en périphérie et au niveau cérébral : récepteurs glucocorticoïdes de type II surtout dans le cortex préfrontal et récepteurs de type I et II dans l'hippocampe. Ces deux structures corticales sont responsables du contrôle négatif de l'axe HHS, par l'envoi d'un message inhibiteur à l'hypothalamus entraînant l'arrêt de la libération de CRH. Le cortisol en circulation adresse

également un message inhibiteur à l'hypothalamus, pour faire cesser la sécrétion de CRH, et à l'hypophyse, pour faire cesser la sécrétion d'ACTH. Enfin, l'ACTH en circulation envoie un message inhibiteur à l'hypothalamus, chargé de limiter la sécrétion de CRH. Par ces boucles de rétrocontrôle négatif, l'organisme peut réduire, et ramener à un niveau basal, les taux sanguins de cortisol après un événement traumatisant.

Figure 1

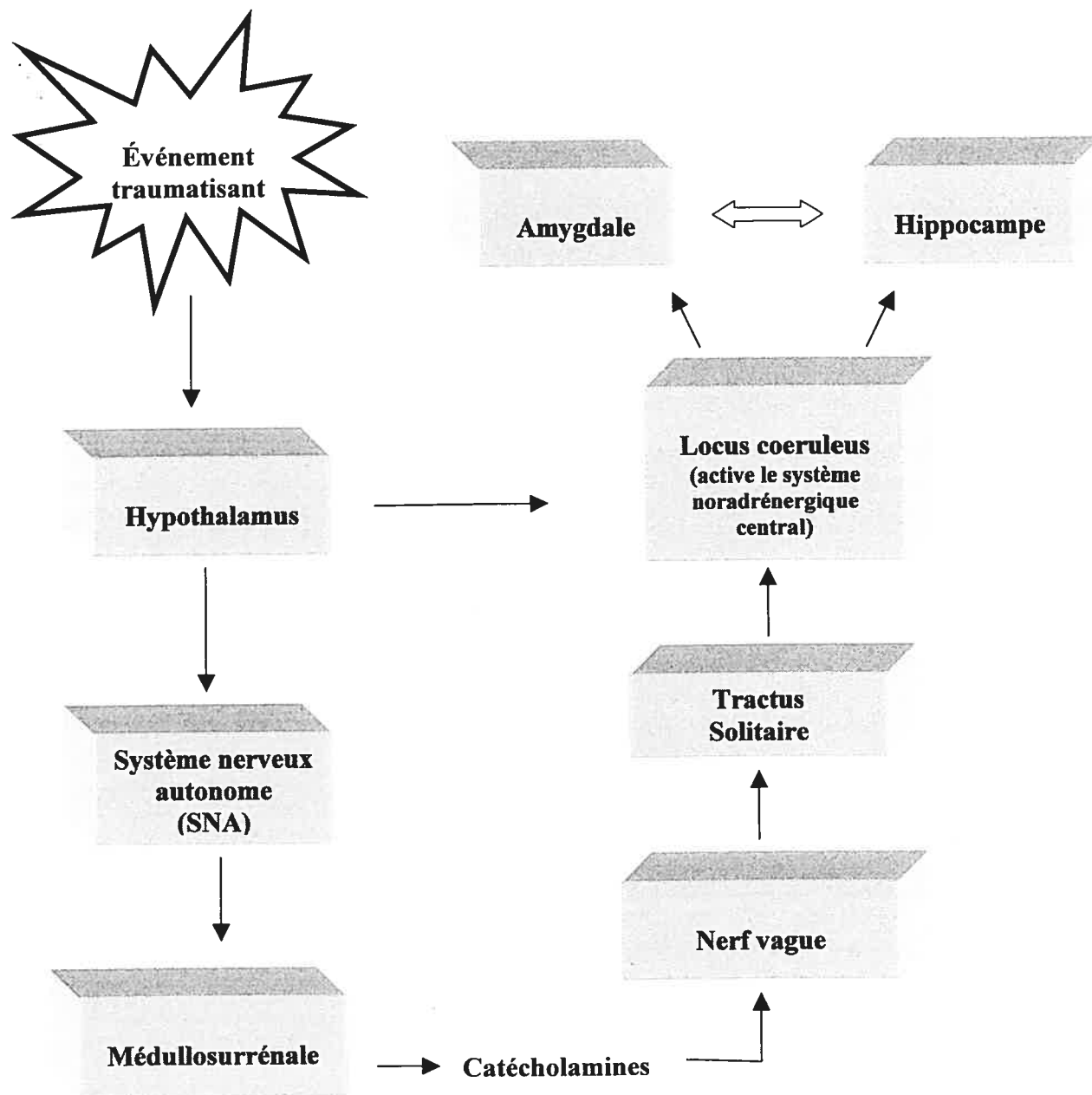
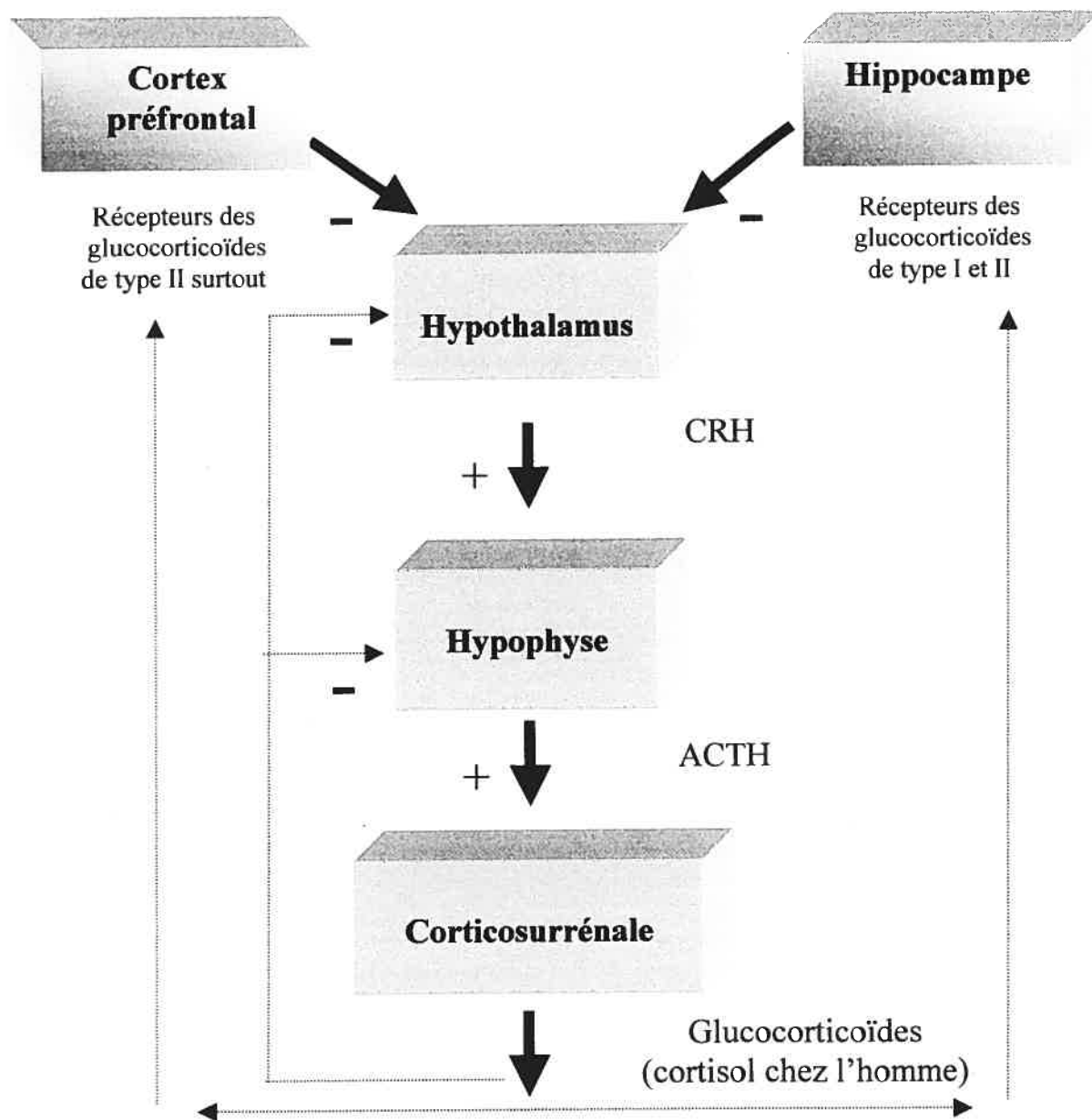


Figure 2



PROBLÉMATIQUE

1.7 La spécificité des mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens des émotions négatives et du stress sur la mémoire: une hypothèse valide ?

À la lecture de cette revue de littérature, on constate qu'un nombre important d'études porte sur les effets neuropsychéoendocriniens des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Contrairement aux études faites chez l'animal, les recherches effectuées chez l'humain démontrent que deux domaines d'études indépendants ont traité de l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Un de ces champs de littérature a suggéré que les émotions négatives optimisaient les capacités mnésiques d'un individu par l'entremise des hormones de la médullosurrénale et du système noradrénergique central. L'autre domaine d'étude a démontré que le stress créait des troubles de mémoire chez un individu, par l'entremise du système corticostéroïde. À partir des conclusions de ces deux littératures, l'hypothèse suivante peut être postulée: les émotions négatives agissent sur la mémoire humaine par des mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens spécifiques et différents de ceux par lesquels le stress agit sur la mémoire humaine.

Bien que l'hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens puisse sembler appropriée pour décrire les effets différentiels des émotions négatives et du stress sur la mémoire humaine, elle est sérieusement remise en question par le fait qu'il est connu depuis longtemps qu'une expérience émotionnelle négative, comme un stress, engendre la sécrétion simultanée des hormones de la médullosurrénale et des corticostéroïdes (Cannon, 1928; Selye, 1959; voir Maheu et Lupien, 2003). Or, jusqu'à ce jour, la majorité des études qui

mesurent les effets des émotions négatives sur la mémoire humaine ne manipulent et/ou ne mesurent que l'activité du système noradrénergique tandis que les études sur les effets du stress sur la mémoire humaine ne manipulent et/ou ne mesurent que l'activité du système corticostéroïde.

Pourtant, plusieurs études animales ont démontré que les effets modulateurs des émotions négatives et du stress sur la mémoire pouvaient être attribuables aux hormones de la médullosurrénale et au système noradrénergique, tout comme au système corticostéroïde (cf. section 4). De fait, chez les animaux, il a été démontré qu'une hausse des taux d'adrénaline et de noradrénaline, suite à un stress, pouvait, tout comme une hausse des corticostéroïdes, nuire à la mémorisation d'items non reliés à la source de stress (cf. section 4). Dans le même ordre d'idées, il a aussi été démontré qu'une hausse des taux de corticostéroïdes lors d'une expérience émotive négative pouvait, tout comme une hausse des taux des hormones de la médullosurrénale, optimiser la mémoire de cette expérience (cf. section 4). De récentes études effectuées chez l'humain ont d'ailleurs confirmé ces derniers résultats en démontrant qu'une hausse des taux de corticostéroïdes, suite à l'administration de glucocorticoïdes synthétiques ou d'un stressor, favorise la mémorisation d'items négatifs sans influencer le rappel d'items neutres (Buchanan et Lovallo, 2001; Cahill et al., 2003).

Il est donc possible que l'hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action neuropsychoenocrinien soit due à un biais de la sélection des mesures physiologiques propres à chaque protocole expérimental. Par conséquent, les effets

des émotions négatives et du stress sur la mémoire pourraient être dus à l'activité combinée des systèmes noradrénergique et corticostéroïde plutôt qu'à l'activité indépendante d'un de ces deux systèmes. Jusqu'à ce jour, une seule étude animale s'est intéressée aux effets simultanés sur la mémoire des hormones de la médullosurrénale et des corticostéroïdes, lorsque sécrétés lors d'un stress. Beylin et Shors (2003) ont pratiqué une ablation des glandes surrénales (retrait des hormones de la médullosurrénale et des corticostéroïdes de la circulation sanguine) ou une ablation de la médullosurrénale (retrait des hormones de la médullosurrénale de la circulation sanguine) avant de soumettre des rongeurs à un stresser puis, immédiatement après, à l'apprentissage d'une tâche de conditionnement classique (apprentissage d'items non reliés à la source de stress). Les résultats ont démontré que l'ablation des glandes surrénales nuisait à l'apprentissage de la tâche de conditionnement classique, même si les corticostéroïdes étaient maintenus à un niveau basal. Par contre, l'ablation de la médullosurrénale n'a eu aucun effet sur les capacités d'apprentissage du conditionnement classique. Ces résultats suggèrent donc que, contrairement aux hormones de la médullosurrénale, les corticostéroïdes sont impliqués dans les processus d'apprentissage lors du stress.

Afin de vérifier l'hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens des émotions négatives et du stress sur la mémoire humaine, nous avons administré, à un premier groupe de participants, un traitement pharmacologique qui bloque l'activité du système noradrénergique, et à un deuxième groupe de participants, un traitement pharmacologique qui bloque l'activité du système corticostéroïde, lors d'une expérience émotionnelle négative et lors d'un

stress. Il devrait alors être possible de mesurer la capacité des systèmes noradrénergique et corticostéroïde à moduler les processus mnésiques puisque la disparition des effets de l'un ou l'autre de ces systèmes sur la mémoire, suite à l'administration de substances en empêchant le bon fonctionnement, devrait démontrer la spécificité de l'impact de chacune de ces hormones sur les processus mnésiques lors de l'expérience émotionnelle négative et lors du stress.

De plus, l'hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens est aussi sérieusement remise en question du fait qu'au moins deux divergences méthodologiques majeures existent entre les protocoles expérimentaux des recherches portant sur les effets des émotions négatives sur la mémoire et ceux du stress sur la mémoire (article 1: Maheu et Lupien, 2003). Le type de tâches de mémoire utilisées par ces deux domaines d'études varie de façon importante et pourrait expliquer une partie des effets différentiels observés entre l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Le genre des sujets sélectionnés pour participer aux études s'avère aussi être un facteur pouvant moduler l'effet qu'auront sur la mémoire les hormones de la médullosurrénale et les corticostéroïdes, sécrétés suite à une émotion négative ou un stress. Nous avons donc, au cours de notre expérimentation, contrôlé ces deux facteurs méthodologiques.

1.8 Objectif et hypothèses expérimentales

L'objectif principal du présent travail est d'évaluer la validité de l'hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens des émotions négatives et du stress sur la mémoire en bloquant les récepteurs β -adrénergiques du cerveau et en inhibant la sécrétion de cortisol lors de conditions expérimentales ayant démontré l'impact des émotions négatives ou du stress sur la mémoire.

Notre travail comprend deux volets expérimentaux présentés sous forme d'articles. L'article 2 présente les résultats d'une étude dont l'objectif était de déterminer le rôle joué par les systèmes noradrénergique et corticostéroïde lors de la mémorisation de matériel négatif. Nous avons postulé que, si l'hypothèse de la spécificité est valide, le blocage, chez un premier groupe de participants, des récepteurs β -adrénergiques du cerveau lors de l'encodage de stimuli émotifs négatifs devrait annuler l'optimisation de la mémorisation de ces stimuli alors que le blocage, chez un deuxième groupe de participants, de la sécrétion de cortisol ne devrait avoir aucun effet significatif sur les processus mnésiques lors de cette condition. Notre première expérience a permis d'étudier cette hypothèse. Lors de cette expérimentation, les facteurs méthodologiques pouvant être problématiques, tels que définis dans l'article 1 (Maheu et Lupien, 2003), ont été contrôlés.

L'article 3 présente les résultats d'une étude dont l'objectif était de déterminer le rôle joué par les systèmes noradrénergique et corticostéroïde lors de la mémorisation, suite à un stress, d'items non reliés au stressor. Nous avons postulé

que, si l'hypothèse de la spécificité est valide, le blocage, chez un premier groupe de participants, de la sécrétion de cortisol lors d'un stress devrait annuler l'effet négatif du stress sur la mémoire alors que le blocage, chez un deuxième groupe de participants, des récepteurs β -adrénergiques du cerveau en situation de stress ne devrait avoir aucun effet sur les processus mnésiques. Notre deuxième expérience a permis d'étudier cette hypothèse. Encore une fois, lors de cette expérimentation, les facteurs méthodologiques pouvant être problématiques, tels que définis dans l'article 1 (Maheu et Lupien, 2003), ont été contrôlés.

CHAPITRE 2: SECTION EXPÉRIMENTALE

2.1 ARTICLE 2

Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Hormonal Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally Arousing Material

Françoise S. Maheu, Ridha Joobier, Serge Beaulieu, and Sonia J. Lupien

Behavioral Neuroscience, in press

To be released in April 2004

Running Head: ADRENAL HORMONAL SYSTEMS AND EMOTIONAL
MEMORY

**Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Hormonal
Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for
Emotionally Arousing Material**

Françoise S. Maheu

Douglas Hospital-McGill University and University of Montreal

Montreal, Quebec, Canada

Ridha Joobar, Serge Beaulieu, and Sonia J. Lupien

Douglas Hospital and McGill University

Montreal, Quebec, Canada

In press: *Behavioral Neuroscience*

Abstract

The effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on emotional memory were measured in 64 young men. Placebo, propranolol (40 or 80 mg; β -blocker), or metyrapone (corticosteroid synthesis inhibitor) was administered before the viewing of a story composed of emotional and neutral segments. Short- and long-term declarative memory for the story was assessed. Propranolol 40 mg had no effects on declarative memory. Propranolol 80 mg impaired short- and long-term declarative memory for emotionally arousing material. Metyrapone did not impair short-term declarative memory, but impaired long-term declarative memory for emotionally arousing and neutral material. Results demonstrate that adrenergic and corticosteroid hormonal systems differentially impact declarative memory for emotionally arousing and neutral material, and suggest that interactions between adrenal hormonal systems modulate emotionally arousing declarative memory in humans.

Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Hormonal Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally Arousing Material

Previous data obtained in both animal and human studies have shown that adrenal hormones secreted during a stressful or emotionally arousing experience can produce a retrograde enhancement of memory for that experience (Buchanan & Lovallo, 2001; McGaugh, 2000; Roozendaal, 2002). This enhancement of declarative memory for stimuli inducing stressful or emotional responses may be essential for species' survival (see Hamann, 2001).

Two major types of adrenal hormones, adrenergic and corticosteroid hormones, are involved in the memory-enhancing effects of emotionally arousing stimuli. In rodents, post-learning stimulation of the noradrenergic system enhances long-term declarative memory of an inhibitory avoidance task, whereas post-learning blockade of the central noradrenergic system inhibits it (McGaugh, 1990, 2000). In humans, pre-learning blockade of central β -adrenergic receptors inhibits long-term declarative memory for emotionally arousing material (Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994; Van Stegeren, Everaerd, Cahill, McGaugh, & Gooren, 1998), whereas pre-learning or post-learning stimulation of the noradrenergic system enhances it (Cahill & Alkire, 2003; O'Carroll, Drysdale, Cahill, Shajahan, & Ebmeier, 1999; Southwick et al., 2002).

In the same vein, post-training injections of moderate doses of synthetic corticosteroids enhance, and pre-training corticosterone synthesis inhibition impairs, long-term expression of conditioned fear and inhibitory avoidance in animals (Cordero, Kruyt, Merino, & Sandi, 2002; Liu, Tsuji, Takeda, Takada, & Matsumiya, 1999; Roozendaal, 2002; Roozendaal, Bohus, & McGaugh, 1996; Sandi, 1998). These results concord with recent human findings showing that administration of synthetic corticosteroids has a specific enhancing effect on declarative memory for highly arousing material (Buchanan & Lovallo, 2001). However, they stand in contrast to other published results showing enhancing effects of synthetic corticosteroids on declarative memory for both emotional and neutral information (Abercrombie, Kalin, Thurow, Rosenkranz, & Davidson, 2003).

Adrenal hormones may facilitate memory consolidation for emotional information through their interactions with noradrenergic and corticosteroid receptors located in the amygdala (Roozendaal, 2002), which, in turn, modulates hippocampal activity and enhances consolidation for emotionally arousing material (Abe, 2001; Roozendaal, 2002). New evidence suggests that the influence of the amygdala on declarative memory varies according to the delay after which the recall of the learned material occurs (Bianchin, Souza, Medina, & Izquierdo, 1999). Memory performance tested shortly after learning (i.e., short-term declarative memory) generally refers to consolidation processes occurring within the first 3 hours after learning (i.e., early phase), whereas memory performance tested after an extensive delay (i.e., long-term declarative memory) generally refers to the consolidation processes taking place 3

hours post-learning (i.e., late phase), that persist for at least a day and involve gene transcription and protein synthesis (Kandel, 2002).

Some neuropsychological studies have reported that emotionally arousing material enhances declarative memory when assessed one week later (long-term memory recall) but has no effect on declarative memory when assessed within one hour after learning (short-term declarative memory; Kleinsmith & Kaplan, 1963; Quevedo et al., 2003). In most of the previous studies examining the effects of adrenergic or corticosteroid hormones on declarative memory for emotionally arousing material, short-term declarative memory has not been assessed (with the exception of Abercrombie et al., 2003), thus leaving open the question as to whether these adrenal hormones can impact on the early process of consolidation. The addition of a condition measuring short-term declarative memory in protocols assessing the effects of adrenal hormones on declarative memory for emotionally arousing material is thus necessary to specify the modulating effects of these hormones on consolidation processes of emotional material.

Accordingly, the goal of this study was to assess short- and long-term declarative memory of emotionally arousing and neutral material in humans after pharmacological manipulation of adrenergic or corticosteroid systems. Young men were administered either a blocker of β -adrenergic receptors (propranolol) or an inhibitor of corticosteroid synthesis (metyrapone), and short-term (five minutes after learning) and long-term (one week after learning) declarative memory for emotionally

arousing and neutral material was compared with short- and long-term declarative memory measured under a placebo condition.

Method

Participants

Sixty-four healthy English- and French-speaking men participated in this study. The study was approved by the Douglas Hospital Research Ethics Board, and informed consent was obtained from all participants, who were compensated for taking part in the study. Participants were recruited in the community and underwent psychological and physical examinations, as well as routine blood and urine laboratory tests. To be included in the study, individuals were required to be exempt of a present or lifetime history of psychiatric disorders (Axis I and Axis II disorders) as evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (Spitzer, Williams, Gibbon, & First, 1994). Participants were also required to be medication free and exempt of current medical problems, of clinically significant electrocardiogram abnormalities, and of any significant abnormalities on laboratory tests. Individuals working night shifts were also excluded from the study. Care was taken not to evaluate participants during stressful periods (such as exam periods), and participants who had undergone major life changes (e.g., death of a close family member in the past year) were not included in the study. Women were excluded to avoid any confounding effects of the menstrual cycle and contraceptive pills on memory (Hampson, 1990), total basal cortisol levels (Kirschbaum, Kudiela, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999), and on beta-blocker catabolism (see Maheu & Lupien, 2003).

Thirty-six men, between the ages of 19 and 36 years, participated in Experiment 1 and were randomly assigned to one of three experimental conditions: placebo ($n = 13$), propranolol 40 mg ($n = 11$), or metyrapone (two doses of 750 mg p.o. each; $n = 12$). Education level and body mass index were not different amongst groups ($ps > .84$). Eleven of these men were occasional smokers (less than 5 cigarettes per week), and one participant in the propranolol group smoked fewer than 10 cigarettes per day. Because 40 mg propranolol had no effect on the sympathoadrenal system (see Results section), we designed a second experiment in which 80 mg propranolol were administered. A higher drug dosage could indeed be more efficient in blocking peripheral and central β -adrenergic receptors in order to modulate declarative memory for emotionally arousing material. Twenty-eight men, between the ages of 20 and 34 years, participated in Experiment 2 and were randomly assigned to one of two experimental conditions: placebo ($n = 14$) or propranolol 80 mg ($n = 14$). All 28 participants were non-smokers. Education level and body mass index were not different between groups ($ps > .53$).

Declarative Memory Task

In both experiments, participants viewed a narrated series of 11 colored pictures presenting a story composed of emotionally arousing and neutral segments. The story presented was designed according to the method used by Cahill et al. (1994), except that the theme of the story was different. Specifically, a young girl engaged in a woodworking activity with her grandfather was injured and subsequently rushed to the hospital. The series of pictures was separated into three

phases: Phase 1 (pictures 1 to 4) presented neutral information, Phase 2 (pictures 5-8) presented emotionally negative information, and Phase 3 (pictures 9-11) presented neutral information. Narratives accompanying phases 1 and 3 were neutral, whereas narratives accompanying phase 2 were emotionally negative.

Given the incidental nature of the declarative memory task (i.e., participants were not aware of the later memory evaluation; see Cahill et al., 1994), participants were told that we were interested in their physiological reactions (i.e., pulse, blood pressure, and hormone levels) to the stimuli, and were asked to relax and simply watch the story presented as if they were at the movies. Free recall of the story was assessed at two time points, namely, five minutes after viewing (i.e., during the first experimental session) and one week later (i.e., during the second experimental session; see Neuroendocrine Protocols section). At the end of the first session, participants were asked to return to the laboratory one week later to provide a blood sample for baseline physiological measures. On their arrival, participants were informed that no physiological measures would be taken, and they were instead asked to recall as much information as possible about the story viewed a week earlier (long-term declarative memory condition). At the end of the meeting, the experimenter asked the participants whether they anticipated the declarative memory tests; all reported that the declarative memory tests were unexpected, for both the short- and long-term free recall. All participants were debriefed with respect to the real goal of the study at the end of the second session.

For the short- and long-term recall conditions, participants were encouraged to remember as much as they could about the main story line, as well as any details that came to mind. Free recalls were tape-recorded to be analyzed later. The experimenter scoring the results was unaware of drug conditions. Participants were credited with the recall of a picture (for a total of one point per picture) if they remembered elements that could only have been seen in that particular picture and not in any other picture or mentioned in the narration. Because the number of pictures per phase varied, the total scores per story phase were calculated as percentages of correct responses. French and English versions of the story were used, and there were no differences in short- and long-term free recall with regard to the language in which the story was presented in ($p > .10$).

Neuroendocrine Protocols

In Experiment 1, participants were tested individually on two separate occasions. Participants, who fasted from midnight before the study, arrived at the laboratory at 5:45 a.m., and smokers were asked to refrain from smoking for the entire protocol. At 6:00 a.m., a catheter was inserted in the participant's arm, and baseline blood samples and pulse and blood pressure measures were taken at 6:20 a.m. and 6:40 a.m. Cardiac activity was measured with the Welch Allyn Atlas Vital Signs Monitor (Skaneateles Falls, NY). At 6:45 a.m., a first dose of metyrapone 750 mg p.o. was administered, while the placebo and propranolol 40 mg groups were given placebo pills. At 8:00 a.m., a light snack (yoghurt and fruit) was given to participants. At 9:45 a.m., pulse and blood pressure were measured and the placebo group received a placebo, while the medication groups received their respective drugs

(propranolol 40 mg or second dose of metyrapone 750 mg p.o.). These specific drug doses (40 mg propranolol, 2 x 750 mg p.o. metyrapone) were selected because they had proven efficient in blocking β -adrenergic receptors (Cahill et al., 1994; Van Stegeren et al., 1998) and inhibiting corticosteroid secretion (Lupien et al., 2002a, 2002b; Wilkinson, Peskind, & Raskind, 1997; Wilkinson et al., 2001) in humans. As well, time of drug administration was carefully selected to ensure peak plasma propranolol and metyrapone levels at the time declarative memory was evaluated (Cahill et al., 1994; Wilkinson et al., 1997, 2001).


At 10:00 a.m., participants had a light breakfast. At 10:20 a.m., a blood sample and pulse and blood pressure measures were taken. Sixty-five minutes after drug treatment (i.e., at 10:50 a.m.), participants viewed the emotional story, and a final set of physiological measures was taken at 10:55 a.m. Immediately after viewing the story, participants rated how emotional they thought the story was on a scale of 0 = not emotional to 10 = very emotional, and they were submitted to the surprise free recall five minutes later (11:00 a.m.). Participants left the laboratory at 11:30 a.m. after being examined by the medical supervisors of the study (R.J. and S.B.). The second experimental session occurred a week later, at which time participants came back to the laboratory for the supposed physiological measures and were asked instead to recall the story (see earlier Declarative Memory Task description).

The neuroendocrine protocol for Experiment 2 was similar to the one used for Experiment 1, except that we modified the dose of propranolol administered (80 mg

instead of 40 mg as in Experiment 1), as well as the time that elapsed between drug administration and declarative memory testing (90 min instead of 65 min as in Experiment 1) to make sure that drug peak levels would be reached during declarative memory testing (American Hospital Formulary Service, 1999). Finally, the effects of propranolol 80 mg on circulating levels of corticosteroids were measured in saliva samples (Experiment 1 involved the use blood samples), because this methodology is less invasive and provided us with a measure of the free, and thus active, portion of the steroid. The increase in the time that elapsed between drug administration and declarative memory testing explains the additional three saliva samples taken in Experiment 2 (see Figure 1b), allowing us to reliably assess drug effects on cortisol levels. In both experiments, the participants and experimenter were unaware of drug conditions. No side effects (e.g., nausea, dizziness, or fatigue) due to either propranolol (40 or 80 mg) or metyrapone (2 x 750 mg p.o.) were reported by participants.

Cortisol Assays

Blood samples (10 ml) were collected in Vacutainer tubes containing the anticoagulant EDTA and immediately centrifuged at 900 g at 4 °C. Plasma samples were stored at -80 °C in polypropylene tubes until assayed. Cortisol levels were measured with the ICN Immuchem coated tube radioimmunoassay kit (Medicorp, Montreal, Quebec, Canada). In this kit, the antibodies are raised in rabbit and are covalently bound to the inner surface of polypropylene tubes. The tracer reagent buffer contains a chemical agent that will release cortisol from CBG (corticosteroid binding globulin) in the plasma sample. The free cortisol competes with the 125I-




cortisol for the coated antibodies. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 7.0% and 7.9% for mean concentrations of 4.4 µg/dl and 4.8 µg/dl, respectively. The sensitivity of the assay was 0.15 µg/dl.

Salivary cortisol samples were collected with the Sarstedt salivette device (Sarstedt, Germany) and stored at -20 °C until assayed. Samples were thawed and spun at 3000 rpm and 4 °C for 20 min, and cortisol concentrations were determined by radioimmunoassay with a kit from Diagnostic Systems Laboratories (Webster, TX). Salivary samples of cortisol were mixed with 500 µl ¹²⁵I-labeled cortisol reagent and 500 µl Cortisol Antiserum Complex reagent. Total binding and nonspecific binding typically ranged from 47%-63% and 0.5%-1.5%, respectively. Bound antigens were separated through a pre-reacted double antibody system. When this technique is used, cross-reactivity of the antigen is less than 4% with 11-deoxycortisol and less than 1% with any other naturally-occurring steroids. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 4.6% and 5%, respectively. The limit of detection of the assay was 0.01 µg/dl. All samples were assayed in duplicates.

Data Analysis

In Experiment 1, because of data lost for cardiac activity measures, one measure of pulse and systolic and diastolic blood pressure was estimated for three different participants according to the formula used by Cochran and Cox (1957). In Experiment 2, one participant in the placebo group was withdrawn from all analyses (physiological and cognitive analyses) because of cortisol data loss (n = 27; n = 13 in the placebo group and n = 14 in the propranolol group). In the case of both



experiments, data were verified for assumptions of normality and sphericity, and logarithmic transformations or Greenhouse-Geiser (1959) corrections were applied when normality or sphericity was not met. Consequently, although the cortisol data were logged in both experiments, to allow the proper statistical analyses, cortisol results are presented as untransformed results in $\mu\text{g/dl}$ units for the sake of comparison between studies.

We conducted mixed analyses of variance (ANOVAs) using treatment (placebo vs. propranolol vs. metyrapone) as the between-subjects factor and cortisol samples, pulse measures, and systolic and diastolic blood pressure measures as the within-subjects factors to evaluate the effects of treatment on physiological measures. We conducted a mixed ANOVA using treatment as the between-subjects factor (placebo vs. propranolol vs. metyrapone), along with time of recall (short- vs. long-term free recall) and story phase (1 vs. 2 vs. 3) as within-subjects factors, to measure the effects of treatment on mean percentages of recall of emotionally arousing and neutral material. Preliminary analyses revealed that, in both experiments, there was no interaction between treatment and neutral story phases 1 and 3 ($ps > .25$). As a result, recall scores on phases 1 and 3 were averaged, and the factor of valence (emotional vs. neutral) was entered in the mixed ANOVA assessing drug effects on declarative memory. Simple effects and, when appropriate, Tukey honestly significant difference analyses were conducted on all significant physiological and cognitive findings.

Results

Physiological Measures

Comparison of plasma cortisol levels between groups in Experiment 1 showed that cortisol levels were significantly decreased after metyrapone treatment, whereas propranolol 40 mg and placebo had no effect on cortisol levels (significant interaction between treatment and cortisol samples; $F(2,39)= 9.20, p < .01$; see Figure 1a). There was no effect of treatment on measures of pulse ($p > .05$), systolic blood pressure ($p > .32$), or diastolic blood pressure ($p > .10$; see Table 1). Because propranolol 40 mg has been reported to diminish cardiac activity one hour after its administration (Cahill et al., 1994), we compared pulse and systolic and diastolic blood pressure at 9:45 a.m. (the time of propranolol administration) and 10:45 a.m.; we found no group difference (all $ps > .25$).

Comparison of salivary cortisol levels between groups in Experiment 2 showed that propranolol 80 mg significantly enhanced free cortisol levels approximately 1 hr 30 min after its administration (significant interaction between treatment and cortisol samples; $F(2,58)= 3.86, p < .03$; see Figure 1b). As shown in Table 1, group differences in cardiac activity measures showed that propranolol 80 mg significantly reduced pulse for the 11:05 a.m. measure (significant interaction between treatment and pulse measures; $F(4,99)= 5.70, p < .01$), and significantly reduced systolic blood pressure at 11:15 a.m. and 11:25 a.m. (significant interaction between treatment and systolic blood pressure measures; $F(5,122)= 3.95, p < .01$), but had no impact on diastolic blood pressure ($p > .33$).

Cognitive Measures

When comparing the effects of placebo, propranolol 40 mg, and metyrapone on short- and long-term declarative memory for emotionally arousing and neutral material (Experiment 1), we found a significant interaction between treatment and time of recall ($F(2,33) = 6.04, p < .01$). Short-term declarative memory was not affected by either drug ($p > .56$), whereas long-term declarative memory for emotionally arousing and neutral material was significantly impaired after metyrapone treatment ($p < .05$; see Figure 2a). There was no effect of treatment on subjective emotional rating of the stories ($p > .85$; see Table 2).

When comparing the effects of placebo and propranolol 80 mg on short- and long-term declarative memory for emotionally arousing and neutral material, we found a significant interaction between treatment and valence ($F(1,25) = 5.46, p < .03$). Both short- and long-term declarative memory of emotionally arousing material was significantly impaired after propranolol 80 mg treatment ($p < .02$), whereas short- and long-term declarative memory for neutral material was not ($p > .51$; see Figure 2b). There were no significant between-groups differences in subjective emotional ratings of the stories ($p > .40$; see Table 2).

Discussion

The results of this study have three major implications with regard to the effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on declarative memory for emotionally arousing material. First, they stand in contrast with previous published studies showing that the administration of 40 mg propranolol abolishes the memory-

enhancing effect of emotionally arousing material in humans (Cahill et al., 1994; Van Stegeren et al., 1998). Here, in a population of young male controls, we did not find any significant effects of propranolol 40 mg on declarative memory for emotionally arousing material. Second, these results extend previous studies assessing the effects of propranolol on declarative memory for emotionally arousing material (Cahill et al., 1994; Van Stegeren et al., 1998; O'Carroll et al., 1999) by showing that *both* short-term and long-term declarative memory for emotionally arousing material is impaired after blockade of the noradrenergic system with 80 mg propranolol. Finally, these results extend previous studies assessing the effects of metyrapone on declarative memory for neutral material (Lupien et al., 2002a) by showing that inhibition of corticosteroid synthesis before exposure to emotionally arousing and neutral material impairs long-term retention of both types of material. Altogether, these findings suggest a somewhat differential effect of both types of adrenal hormones on short- and long-term declarative memory for emotionally arousing information.

Effects of Propranolol 40 mg on Declarative Memory for Emotionally Arousing and Neutral Material

Previous human studies (Cahill et al., 1994; Van Stegeren et al., 1998) have observed impaired long-term declarative memory for emotionally arousing material after noradrenergic blockade with a dose of 40 mg propranolol; in the present study, however, physiological and cognitive measures were not affected by this dose. Two major factors could explain this discrepancy. First, given that nicotine has been linked to increased renal clearance of β -blockers in everyday smokers (Miller, 1990; Zevin & Benowitz, 1999), the presence of a smoker in the propranolol 40 mg group could

explain the lack of effects of this dose. However, removing this participant from the analyses did not modify the results obtained.

Alternatively, the differences observed might be related to the absence of women in our sample. In all of the previous published reports on the effect of 40 mg propranolol on memory for emotionally arousing material, the samples were composed of more women than men (Cahill et al., 1994; Van Stegeren et al., 1998). Kendall, Jack, Quaterman, Smith, and Zaman (1984) demonstrated that propranolol blood concentrations are increased by the use of contraceptive pills, thus optimizing the pharmacological actions of β -blockers. Moreover, oestrogen has been shown to enhance noradrenaline secretion and noradrenergic receptor sensitization (Herbison, Simonian, Thanky, & Bicknell, 2000). Thus, it is possible that, in the studies performed by the Cahill and Van Stegeren groups, women in the high oestrogen phase of their menstrual cycle or those using contraceptive pills could have contributed significantly to the observed propranolol-induced inhibition of retrograde enhancement of long-term declarative memory for emotionally arousing material. Because we were able to confirm the study of Cahill and Van Stegeren's groups using a dose of 80 mg propranolol in men, further studies should pay careful attention to the dose of propranolol used when testing populations of either men or women. Implications of the inclusion of men or women in studies assessing the effects of emotionally arousing experiences on declarative memory in humans have recently been discussed (see Cahill, 2003; Wolf, Schommer, Hellhammer, McEwen, & Kirschbaum, 2001).

Effects of Propranolol 80 mg on Declarative Memory for Emotionally Arousing and Neutral Material

The results obtained with administration of 80 mg propranolol were consistent with previous research showing impaired long-term retention of emotionally arousing material after noradrenergic blockade in both animals (McGaugh, 1990, 2000) and humans (Cahill et al., 1994; Van Stegeren et al., 1998). However, in addition to what has previously been reported with regard to the specific effects of emotionally arousing material on long-term declarative memory (Kleinsmith & Kaplan, 1963; Quevedo et al., 2003), here we showed that short-term declarative memory for emotional material can be modulated by pharmacological manipulations of the adrenergic hormonal system.

Inclusion of a short-term recall condition in this study allowed us to show that propranolol 80 mg impaired *both* short-term and long-term declarative memory of emotionally arousing material while having no impact on short- and long-term declarative memory of neutral material. These results confirm the specific role of adrenergic hormones in declarative memory for emotionally arousing material (Cahill et al., 1994; Van Stegeren, et al., 1998), and they further extend the effects of these hormones to short-term declarative memory function. These data can be interpreted as showing an effect of propranolol on arousal at encoding (see Cahill & Alkire, 2003; Hamann, 2001) or as showing an effect of propranolol on the neurobiochemical mechanisms involved in both short- and long-term declarative memory. Some studies have reported that β -blockers induce side effects such as sedation and attention/concentration deficits (McAinsh & Cruickshank, 1992). However, in this study, propranolol 80 mg selectively attenuated declarative memory for emotionally

arousing material, whereas it did not affect declarative memory for neutral events, a finding difficult to reconcile with an encoding/arousal explanation. Moreover, memory performance in the propranolol 80 mg group cannot be attributed to reduced emotional responsiveness, because subjective emotional reactions to the arousing story were the same for the placebo and propranolol groups.

Alternatively, the effects of propranolol on the neurobiochemical mechanisms involved in short- and long-term memory formation could best explain our findings. Previous animal studies demonstrated that activation of β -noradrenergic receptors is necessary to induce both the early (short-term) and late (long-term) phases of long-term potentiation in the hippocampus (Hopkins & Johnston, 1988; Huang & Kandel, 1996). Long-term potentiation is a form of neuronal plasticity that has been shown to sustain memory consolidation (Bliss & Collingridge, 1993). In chicks, subcutaneous injections of propranolol administered five minutes before and 25 min after training in an avoidance learning paradigm result in short- and long-term declarative memory loss (Gibbs & Summers, 2002). Similarly, intra-cerebral injections of propranolol into the hyperstriatum ventrale of chicks five minutes after training on an avoidance learning task result in memory loss 30 min post-training and impaired long-term memory consolidation (Gibbs & Summers, 2002). Combined, these findings suggest that blockade of adrenergic receptors has a significant impact on both short- and long-term declarative memory. Our results showing impairing effects of propranolol 80 mg on both short- and long-term declarative memory go along with this suggestion.

Effects of Metyrapone on Declarative Memory for Emotionally Arousing and Neutral Material

In contrast to the results obtained with the administration of propranolol 80 mg, we found that inhibition of corticosteroid synthesis by administration of metyrapone did not impair short-term declarative memory of emotionally arousing and neutral material, although one week later, when corticosteroid synthesis was no longer inhibited, long-term declarative memory of both types of material was significantly impaired. These data are in line with animal studies showing impaired long-term consolidation for avoidance learning paradigms after corticosteroid depletion due to metyrapone or adrenalectomy (Liu et al., 1999; Roozendaal, 2002; Sandi, 1998) and with human research acknowledging a necessary role for optimal levels of corticosteroids in long-term declarative memory for both emotionally arousing (Abercrombie et al., 2003; Buchanan & Lovallo, 2001) and neutral (Abercrombie et al., 2003) material.

A possible explanation for the effects of metyrapone on long-term declarative memory of emotionally arousing and neutral information resides in the differential involvement of the two corticosteroid receptors, mineralocorticoid (MRs) and glucocorticoid (GRs) receptors, in memory formation (for a complete review, see de Kloet, Oitzl, & Joëls, 1999). Mineralocorticoid receptors have a 6- to 10-times higher affinity for corticosteroids than GRs (Reul & de Kloet, 1985). A wealth of evidence now demonstrates that activation of MRs is mandatory for successful acquisition of environmental cues necessary to encode information, whereas activation of GRs is

necessary for long-term memory consolidation of this information (de Kloet et al., 1999; Sandi, 1998).

A closer look at the findings depicted in Figure 1a shows that metyrapone treatment induced a significant decrease in circulating corticosteroid levels, although there were some steroids *still* in circulation (which was predicted on the basis of the morning administration of the drug; see Lupien et al., 2002a). These low concentrations of corticosteroids after metyrapone administration might have induced a selective occupation of MRs, thus permitting the acquisition of information to be remembered, and allowing short-term recall of this information. In contrast, the absence of occupancy of GRs due to the low levels of circulating corticosteroids might have prevented long-term consolidation of the information, thus leading to impaired long-term declarative memory of both neutral and emotionally arousing material. Corticosteroids have been shown to modulate memory consolidation by strengthening long-term memory storage through glycoprotein synthesis, for example neural cell adhesion molecules (NCAMs; Merino, Cordero, & Sandi, 2000; Sandi, 1998; Sandi, Rose, Mileusnic, & Lancashire, 1995). Lowered corticosteroid levels after metyrapone administration might have interfered with the glycoprotein synthesis process (Loscertales, Rose, & Sandi, 1997; Sandi, 1998), thus leading to the pattern of results observed in the present study.

Differential occupation of MRs and GRs under different metyrapone treatments could also explain the apparent discrepancy between the short-term declarative memory results of our study and those of Lupien and collaborators (2002a), who reported impaired short-term declarative memory of neutral information after administration of a similar dose of metyrapone (2 x 750 mg p.o.). In our study, metyrapone was administered at 6:45 a.m. and 9:45 a.m., whereas in Lupien et al.'s

study, metyrapone was administered at 6:00 a.m. and 9:00 a.m., times of higher corticosteroid levels due to the circadian rhythm of this hormone. This difference in the time of administration of the drug led to a difference in the extent of inhibition of corticosteroids by metyrapone. In our study, the mean corticosteroid level after metyrapone treatment was 7.70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ at the time of short-term memory recall; in Lupien et al.'s study, the corresponding mean corticosteroid level after metyrapone treatment was 5.13 $\mu\text{g}/\text{dl}$. These circulating levels of corticosteroids at the time of memory testing in Lupien et al.'s study might have been too low to substantially occupy MRs, thus provoking the short-term declarative memory deficits reported by these authors. Clearly, a study assessing the effects of different doses of metyrapone on declarative memory for emotionally arousing or neutral material should yield valuable data with regard to the potential role of activation of MRs in declarative memory for such material.

Interactions Between the Adrenergic and Corticosteroid Hormonal Systems in Modulation of Declarative Memory.

One must keep in mind, however, that the influence of both adrenergic and corticosteroid hormones on declarative memory may be due to their interactive effects in the regulation of consolidation (Borrell, de Kloet, & Bohus, 1984; Borrell, de Kloet, Versteeg, & Bohus, 1983; Roozendaal, 2000; Roozendaal et al., 1996). Even though we did not specifically assess the interactive properties of these two hormonal systems for declarative memory of emotionally arousing material, some interesting findings emerged from our study that allow us to speculate about such interactions.

In Experiment 2, propranolol 80 mg induced a significant increase in salivary corticosteroid levels, representing the free portion of the steroid that easily crosses the blood-brain barrier. This finding, also observed in previous animal (Lewis, Groom, Barber, & Henderson, 1981) and human (Kizildere, Glück, Zietz, Schölmerich, & Straub, 2003) studies, raises the intriguing possibility that the impairing effects of propranolol 80 mg on short- and long-term declarative memory may be due, at least in part, to propranolol-induced increases in corticosteroid levels.

This could be possible given that the amygdala expresses GRs (Honkaniemi et al., 1992) and studies by Roozendaal and collaborators (for a complete review, see Roozendaal, 2002) have demonstrated an important interplay between adrenergic and corticosteroid activity for consolidation of emotionally arousing material within this structure. For example, pre-training administration of a GR antagonist (e.g., RU-38486; Roozendaal, Quirarte, & McGaugh, 2002) has been shown to block the enhanced retention performance typically associated with post-training basolateral amygdala infusions of β -adrenergic receptor agonists in inhibitory avoidance tasks. Therefore, one could suggest that propranolol, by blocking beta-adrenergic receptors, and metyrapone, by inhibiting corticosteroid synthesis, interfered with the necessary interaction of adrenergic and corticosteroid hormones in the amygdala, thus preventing any enhancing effects of these hormones on declarative memory for emotionally arousing and neutral material.

Given the complex neuroendocrine interactions involved between adrenergic and corticosteroid hormones, future studies measuring circulating levels of both adrenergic and corticosteroid hormones, as well as studies involving specific agonists and antagonists of adrenergic and corticosteroid receptors, will be necessary to clarify the potential interactions of these two adrenal hormones in memory consolidation for emotionally arousing material.

REFERENCES

- Abe, K. (2001). Modulation of hippocampal long-term potentiation by the amygdala: A synaptic mechanism linking emotion and memory. *Japanese Journal of Pharmacology*, 86, 18-22.
- Abercrombie, H.C., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Rosenkranz, M.A., & Davidson, R.J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally-laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, 117, 505-516.
- American Hospital Formulary Service. (1999). *Drug Information*. Washington, DC: American Society of Health-System Pharmacist, Inc.
- Bianchin, M., Souza, T.M., Medina, J.H., & Izquierdo, I. (1999). The amygdala is involved in the modulation of long-term memory, but not in working or short-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71, 127-131.
- Bliss, T.V.P., & Collingridge, G.L. (1993 January 7). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- Borrell, J., de Kloet, E.R., & Bohus, B. (1984). Corticosterone decreases the efficacy of adrenaline to affect passive avoidance retention of adrenalectomized rats. *Life Sciences*, 34, 99-105.

- Borrell, J., de Kloet, E.R., Versteeg, D.H.G., & Bohus, B. (1983). Inhibitory avoidance deficit following short-term adrenalectomy in the rat: The role of adrenal catecholamines. *Behavioral and Neural Biology*, 39, 241-258.
- Buchanan, T.W., & Lovallo, W.R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 307-317.
- Cahill, L. (2003). Sex-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. *Annals of the New York Academy of Science*, 985, 163-173.
- Cahill, L., & Alkire, M.T. (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79, 194-198.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J.L. (1994 October 20). β -adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371, 702-074.
- Cochran, W.C., & Cox, G.M. (1957). *Experimental Designs* (2nd ed.). New York: John Wiley & Sons.

- Cordero, M.I., Kruyt, N.D., Merino, J., & Sandi, C. (2002). Glucocorticoid involvement in memory formation in a rat model for traumatic memory. *Stress, 5*, 73-79.
- de Kloet, E.R. Oitzl, M.S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neuroscience, 22*, 422-426.
- Greenhouse, S., & Geisser, S. (1959). On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika, 24*, 95-112.
- Gibbs, M.E., & Summers, R.J. (2002). Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. *Progress in Neurobiology, 67*, 345-391.
- Hampson, E. (1990). Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology, 15*, 97-111.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends in Cognitive Sciences, 5*, 394-400.
- Herbison, A.E., Simonian, S.X., Thanky, N.R., & Bicknell, R.J. (2000). Oestrogen modulation of noradrenaline neurotransmission. *Novartis Foundation Symposium, 230*, 74-85.

- Hopkins, W.F., & Johnston, D. (1988). Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, *59*, 667-687.
- Honkaniemi, J., Pelto-Huikko, M., Rechartt, L., Isola, J., Lammi, A., Fuxe, K., et al. (1992). Colocalization of peptide and glucocorticoid receptor immunoreactivities in the rat central amygdaloid nucleus. *Neuroendocrinology*, *55*, 451-459.
- Huang, Y.Y., & Kandel, E.R. (1996). Modulation of both the early and late phase of mossy fiber LTP by the activation of β -adrenergic receptors. *Neuron*, *16*, 611-617.
- Kandel, E.R. (2002 November 2). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, *294*, 1030-1038.
- Kendall, M.J., Jack, D.B., Quaterman, C.P., Smith, S.R., & Zaman, R. (1984). β -adrenoceptor blocker pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *17*, 87S-89S.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., & Hellhammer, D.H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on

the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154-162.



Kizildere, S., Glück, T., Zietz, B., Schölmerich, J., & Straub, R.H. (2003). During a corticotropin-releasing hormone test in healthy subjects, administration of a beta-adrenergic antagonist induced secretion of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate and inhibited secretion of ACTH. *European Journal of Endocrinology*, 148, 45-53.

Kleinsmith, L.J., & Kaplan, S. (1963). Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. *Journal of Experimental Psychology*, 65, 190-193.

Lewis, M.J., Groom, G.V., Barber, R., & Henderson, A.H. (1981). The effects of propranolol and acebutolol on the overnight plasma levels of anterior pituitary and related hormones. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 12, 737-742.

Liu, L., Tsuji, M., Takeda, H., Takada, K., & Matsumiya, T. (1999). Adrenocortical suppression blocks the enhancement of memory storage produced by exposure to psychological stress in rats. *Brain Research*, 821, 134-140.

- Loscertales, M., Rose, S.P.R., & Sandi, C. (1997). The corticosteroid synthesis inhibitors metyrapone and aminoglutethimide impair long-term memory for passive avoidance task in day-old chicks. *Brain Research*, *769*, 357-361.
- Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ménard, C., Ng Yin Kin, N.M.K., & Nair, N.P.V. (2002a). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: Studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, *27*, 401-416.
- Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ng Ying Kin, N.M.K., Meaney, M.J., & Nair, N.P.V. (2002b). Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*, 3798-3807.
- Maheu, F.S., & Lupien, S.J. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ? *Médecine/sciences*, *19*, 118-124.
- McAinsh, J., & Cruickshank, J.M. (1992). Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacology and Therapeutics*, *46*, 163-197.
- McGaugh, J.L. (1990). Significance and remembrance: The role of neuromodulatory systems. *Psychological Science*, *1*, 15-25.

- 
- McGaugh, J.L. (2000 January 14). Memory-A century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- Merino, J.J., Cordero, M.I., & Sandi, C. (2000). Regulation of hippocampal cell adhesion molecules NCAM and L1 by contextual fear conditioning is dependent upon time and stressor intensity. *European Journal of Neuroscience*, 12, 3283-3290.
- Miller, L.G. (1990). Cigarettes and drug therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clinical Pharmacy*, 9, 125-135.
- O'Carroll, R.E., Drysdale, E., Cahill, L., Shajahan, P., & Ebmeier, K.P. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychological Medicine*, 29, 1083-1088.
- Quevedo, J., Sant'Anna, M.K., Madruga, M., Lovato, I., de-Paris, F., Kapczinski, F., et al. (2003). Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79, 132-135.
- Reul, J.M.H.M., & de Kloet, E.R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505-2512.
- 

Roozendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation.

Psychoneuroendocrinology, 25, 213-238.

Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on

memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 578-595.

Roozendaal, B., Bohus, B., & McGaugh, J.L. (1996). Dose-dependent suppression of

adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory.

Psychoneuroendocrinology, 21, 681-693.

Roozendaal, B., Quirarte, G.L., & McGaugh, J.L. (2002). Glucocorticoids interact

with the basolateral amygdala β -adrenoceptor-cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 15,


553-560.

Sandi, C. (1998). The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement

in memory storage. *Neural Plasticity*, 6, 41-52.

Sandi, C., Rose, S.P.R., Mileusnic, R., & Lancashire, C. (1995). Corticosterone

facilitates long-term memory formation via enhanced glycoprotein synthesis. *Neuroscience*, 69, 1087-1093.




Southwick, S.M., Davis, M., Horner, B., Cahill, L., Morgan, C.A., Gold, P.E., et al. (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1420-1422.


Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M., & First, M.B. (1994). *Structured Clinical Interview for DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Van Stegeren, A.H., Everaerd, W., Cahill, L., McGaugh, J.L., & Gooren, L.J.G. (1998). Memory for emotional events: Differential effects of centrally versus peripherally acting β -blocking agents. *Psychopharmacology*, *138*, 305-310.

Wilkinson, C.W., Peskind, E.R., & Raskind, M.A. (1997). Decreased Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Sensitivity to Cortisol feedback Inhibition in Human Aging. *Neuroendocrinology*, *65*, 79-90.


Wilkinson, C.W., Petrie, E.C., Murray, S.R., Colasurdo, E.A., Raskind, M.A., & Peskind, E.R. (2001). Human glucocorticoid feedback inhibition is reduced in older individuals: Evening study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*, 545-550.





Wolf, O.T., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., McEwen, B.S., & Kirschbaum, C. (2001). The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 711-720.

Zevin, S., & Benowitz, N.L. (1999). Drug interactions with tobacco smoking: An update. *Clinical Pharmacokinetics*, 36, 425-438.



**Author Note**

Françoise S. Maheu, Laboratory of Human Psychoneuroendocrine Research, Douglas Hospital Research Center-McGill University, Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; Ridha Joobar, Douglas Hospital Research Center, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; Serge Beaulieu, Douglas Hospital Research Center, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; Sonia J. Lupien, Laboratory of Human Psychoneuroendocrine Research, Douglas Hospital Research Center, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

This research study was supported by grant (#223202) from the National Science and Engineering Research Council of Canada to SJL (NSERC). FSM was supported by a doctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). SJL is supported by an Investigator Award from the Canadian Institute of Health Research (CIHR); Institute of Aging. The authors wish to thank Rodica Arnautu for her exceptional assistance in this study.

Correspondence concerning this article should be addressed to:

Sonia J. Lupien
Laboratory of Human Psychoneuroendocrine Research
Douglas Hospital Research Centre, Frank B. Common Pavilion
6875 LaSalle Blvd
Verdun, Québec
H4H 1R3
Canada.
Phone: (514) 762-3028. Fax: (514) 888-4064.
Email: [REDACTED]




Table 1: Effects of Treatment on Cardiovascular Measures for Experiments 1 and 2.

		Times of measurement									
Experience 1		6:20	6:40	9:45	10:20	10:45	10:55	10:55	11:05	11:15	11:25
Systolic blood pressure (mmHg)											
Placebo		113.08 ± 7.52	112.85 ± 7.85	112.77 ± 6.04	114.08 ± 8.99	114.46 ± 9.95	113.00 ± 10.55				
Propranolol 40 mg		116.00 ± 8.72	115.91 ± 9.53	113.00 ± 8.64	111.55 ± 9.39	110.00 ± 10.16	111.64 ± 9.11				
Metyrapone 2 x 750 mg p.o.		115.17 ± 10.67	115.50 ± 12.09	115.00 ± 13.00	118.58 ± 14.38	113.33 ± 15.59	114.67 ± 13.09				
Diastolic blood pressure (mmHg)											
Placebo		67.62 ± 5.94	66.69 ± 5.92	70.46 ± 8.84	70.23 ± 5.26	67.85 ± 6.40	67.15 ± 7.57				
Propranolol 40 mg		72.27 ± 5.69	71.36 ± 7.08	70.09 ± 6.11	71.00 ± 6.12	67.64 ± 6.98	69.18 ± 6.15				
Metyrapone 2 x 750 mg p.o.		69.92 ± 7.27	69.08 ± 7.35	71.00 ± 10.29	71.50 ± 10.41	69.33 ± 7.97	69.25 ± 6.93				
Heart rate (bpm)											
Placebo		64.62 ± 7.75	65.23 ± 8.46	69.69 ± 9.30	68.00 ± 9.09	67.46 ± 8.74	66.54 ± 8.49				
Propranolol 40 mg		72.55 ± 7.44	71.64 ± 6.74	68.82 ± 6.31	72.27 ± 8.19	68.18 ± 5.40	68.27 ± 4.98				
Metyrapone 2 x 750 mg p.o.		66.25 ± 8.31	66.08 ± 7.98	66.75 ± 7.64	70.08 ± 7.73	68.58 ± 7.56	71.42 ± 8.03				
Experience 2		9:20	9:50	10:20	10:45	10:55	11:05	11:15	11:25		
Systolic blood pressure (mmHg)											
Placebo		120.23 ± 7.05	115.85 ± 7.31	114.08 ± 7.44	117.15 ± 8.80	115.92 ± 4.86	116.92 ± 6.41	119.46 ± 8.89	118.62 ± 6.94		
Propranolol 80 mg		117.36 ± 8.92	115.50 ± 7.39	114.93 ± 4.81	112.36 ± 8.44	114.71 ± 8.78	113.57 ± 7.67	110.57 ± 7.72*	110.71 ± 3.67*		
Diastolic blood pressure (mmHg)											
Placebo		71.54 ± 8.57	69.85 ± 7.34	70.62 ± 7.64	71.62 ± 8.73	72.00 ± 6.40	73.77 ± 6.39	74.23 ± 6.59	73.46 ± 6.35		
Propranolol 80 mg		68.79 ± 6.20	68.64 ± 5.18	68.86 ± 5.84	69.07 ± 7.84	70.29 ± 6.71	71.29 ± 7.98	69.07 ± 5.37	68.07 ± 3.93		
Heart rate (bpm)											
Placebo		64.54 ± 6.00	59.08 ± 6.76	56.31 ± 6.17	56.31 ± 6.01	58.54 ± 5.97	59.23 ± 4.85	55.62 ± 5.62	57.23 ± 5.90		
Propranolol 80 mg		67.71 ± 12.16	64.07 ± 11.20	58.14 ± 9.22	55.93 ± 7.96	55.57 ± 7.04	54.79 ± 6.08*	55.29 ± 7.69	52.79 ± 7.11		

Note. Values are reported as means (±SD). All times of measurement are morning hours. *: significantly different from placebo ($p < .05$).

Table 2

Ratings of Emotional Reaction to the Story in Each Experimental Group.

Groups	Emotional Ratings
Experience 1	
Placebo	4.77 ± 2.32
Propranolol 40 mg	4.82 ± 2.04
Metyrapone 2 x 750 mg p.o.	5.25 ± 2.53
Experience 2	
Placebo	5.62 ± 2.26
Propranolol 80 mg	4.86 ± 2.35

Note. Values are reported as means (\pm *SD*). No treatment effects on emotional ratings for both experiments ($ps > .40$).

Figure Captions

Figure 1. Comparison of mean cortisol levels between groups. (a) Effects of propranolol 40 mg and metyrapone 2 x 750 mg p.o. on plasma cortisol levels. *: significantly different from placebo and propranolol 40 mg groups ($ps < .01$). (b) Effects of propranolol 80 mg on salivary cortisol levels. *: significantly different from placebo group ($ps < .05$). All times of sampling are morning hours. Dashed lines represent time of drug administration, and solid lines represent time of memory testing. Error bars represent *SEM*.

Figure 2. Comparison of memory performance (mean percentage recall) between groups. (a) Effects of propranolol 40 mg and metyrapone 2 x 750 mg p.o. on short-term (five minutes post-incident learning) and long-term (one week post-incident learning) declarative memory for emotionally arousing and neutral material. *: significantly different from placebo and propranolol 40 mg groups ($p < .05$). (b) Effects of propranolol 80 mg on short-term (five minutes post-incident learning) and long-term (one week post-incident learning) declarative memory for emotionally arousing and neutral material. *: significantly different from placebo group ($ps < .02$). Error bars represent *SEM*.

Figure 1

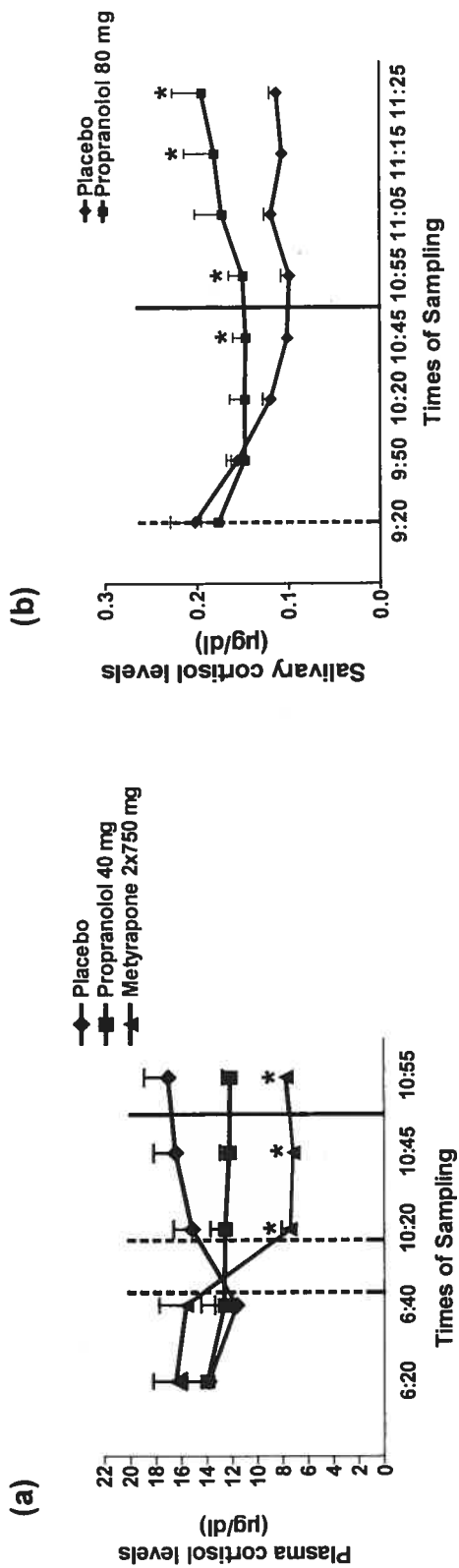
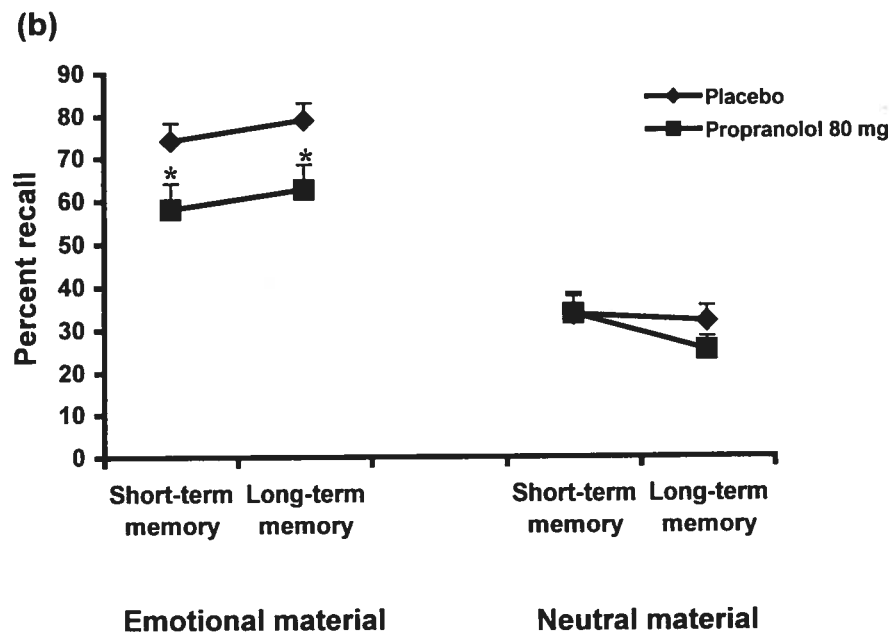
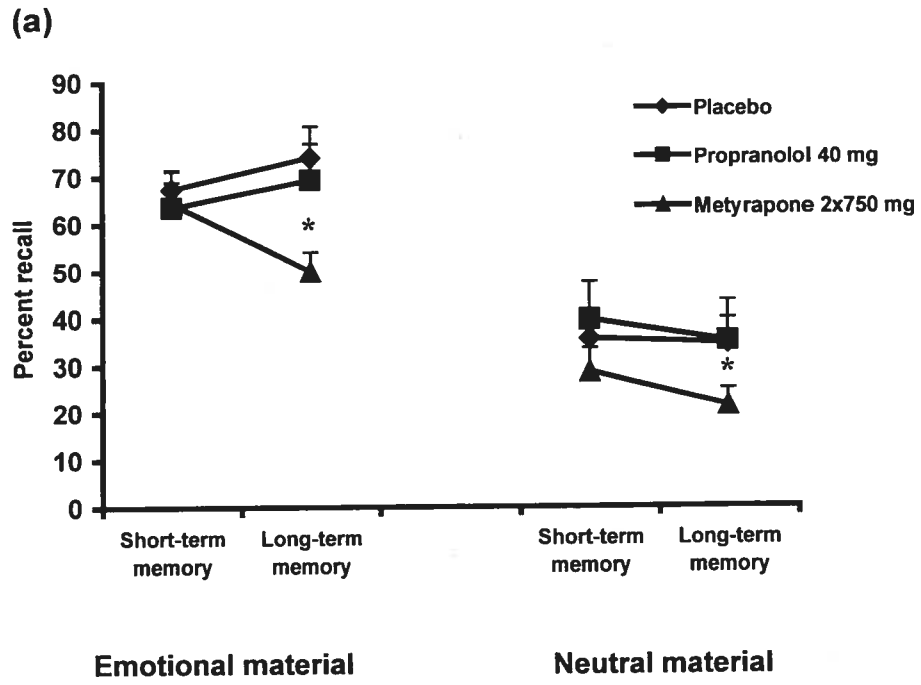


Figure 2



2.2 ARTICLE 3**Learning and Memory after Stress in Humans:
Differential Involvement of the Adrenergic
and Corticosteroid Systems**

Françoise S. Maheu, Ridha Joobar and Sonia J. Lupien

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Submitted on January 6, 2004

**Learning and Memory after Stress in Humans:
Differential Involvement of the Adrenergic
and Corticosteroid Systems**

Françoise S. Maheu^{a,b}, Ridha Joobar^{a,c}, Sonia J. Lupien^{a,c}

^a Laboratory of Human Stress Research, Douglas Hospital Research Centre, Frank B. Common Pavilion, 6875 LaSalle Blvd, Montreal, Quebec, Canada, H4H 1R3.

^b Department of Psychology, University of Montreal.

^c Department of Psychiatry, McGill University.

Abbreviated title: Hormonal Modulation of Memory After Stress

Key words: stress, learning, declarative memory, corticosteroids, adrenergic hormones, metyrapone, β -blockers, humans

Correspondence and requests for reprints to:

Sonia J. Lupien
Laboratory of Human Stress Research
Douglas Hospital Research Centre
Frank B. Common Building
6875 LaSalle Blvd, Verdun, Québec,
H4H 1R3, Canada
Phone: (514) 762-3028
Fax: (514) 888-4064
Email [REDACTED]

Acknowledgments: This research study was supported by a grant from the National Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC). FSM was supported by a doctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). SJL was supported by an Investigator Award from the Canadian Institute of Health Research (Institute of Aging).

ABSTRACT

In order to determine the role played by the adrenergic and corticosteroid hormonal systems in memory for events learned after exposure to stress, 42 young men were administered either a placebo, propranolol (β -adrenergic blocker), or metyrapone (corticosteroid synthesis inhibitor) before being submitted to a psychological stress protocol. Immediately after stress, subjects viewed a story, unrelated to the stressor. Short- (five minutes after learning) and long-term (one week after learning) recall of the story was assessed. Results showed that compared to placebo, propranolol had no effect on short- and long-term recall of the story learned after stress, while metyrapone impaired short-term recall of the story, with no further effects on long-term memory. Stress-induced increases in corticosteroid levels across treatment conditions were positively correlated with memory performance, while stress-induced increases in heart rate levels across treatment conditions were negatively correlated with memory performance. These results suggest that corticosteroids are necessary for successful learning of new material after stress, while stress-induced increases in sympathoadrenal activity might impair successful post-stress learning. It is proposed that dissociations between the adrenergic and corticosteroid systems in response to stress may be a significant factor explaining the effects of stress on subsequent learning and memory in humans.

INTRODUCTION

The physiological response of an organism to acute stress enables it to cope efficiently with the threat. During this process, animals (1,2) and humans (3,4) develop vivid memories of the stressful or emotionally arousing situation, a cognitive ability that is thought to ensure species' survival (5). However, stress has also been shown to modulate subsequent learning and memory of material unrelated to the source of the stressor (6-12; for a review, see 13,14). The effects of stress on subsequent memory function can have important implications in everyday life given the presence and reoccurrence of various stressors in the modern environment. The adrenergic and corticosteroid hormonal systems, activated during a stressful experience, have been studied in relation to learning and memory after stress. The rationale for studying the impact of these two hormonal systems is that both systems modulate activity in the frontal lobes and the hippocampus, two brain structures known to be involved in learning and memory (see 2,14,15).

Memory formation is a time-dependent process in which both short-term memory (STM) and long-term memory (LTM) processes are initiated immediately after learning in order to consolidate new memories. The STM trace grows rapidly and then decays within hours; the LTM trace grows more slowly and is relatively permanent (1). Most of the studies that have measured the effects of stress on subsequent learning and memory have concentrated their efforts on the consolidation or retrieval processes. Here, particular stimuli are learned and then, a laboratory stressor is administered at various time-points after learning and/or before recall. In rodents, stress-induced increases in the levels of adrenergic hormones have been

shown to modulate memory of information learned before the stressor according to an inverted U-shaped function (1,16,17). Similarly, stress-induced increases in corticosteroid levels, both in animals and humans, have been associated with enhanced (6,18,19) or impaired (7,20,21; for a review, see 13,22) memory for previously learned information.

In contrast, more discrepant data emerge from studies measuring the effects of stress on subsequent learning of new material. In these types of studies, a stressor is applied and then, the capacity to learn information unrelated to the stressor is assessed. In rodents, it has been shown that corticosteroid elevations triggered by exposure to an acute physical stress (e.g., tailshocks, water immersion or restraint stress) are associated with subsequent learning impairments on spatial water maze tasks or inhibitory avoidance protocols (8,23,24; for a review, see 22,25). Other studies reported that elevated corticosteroid levels following exposure to stress were associated with enhanced learning of classical eyeblink conditioning or contextual fear conditioning (11,26-29). In humans, high corticosteroid levels following an acute psychological stress (e.g., public speaking task) have been shown, with the exception of Domes et al. (30) and Wolf et al. (31), to impair subsequent learning of words lists (9,10,12; for a review, see 14,22). To our knowledge, no animal or human studies measured the effects of stress-induced increases in adrenergic hormones on the subsequent learning of material unrelated to the stressor.

The discrepancy of data obtained in the literature dealing with the effects of stress on subsequent learning and memory could be due to the fact that all of these

studies only measured one of the two hormonal systems involved in the stress response. The first wave of the stress response involves the rapid release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal medulla, and the second slower wave depends upon the release of corticosteroids from the adrenal cortex. Consequently, the effects of stress on learning and memory could be due to the combined activity of these two hormonal systems, more than to the isolated activity of only one of them. To our knowledge, only one rodent study measured the role of the adrenergic and corticosteroid hormonal systems on learning and memory after stress. Beylin and Shors (32) performed adrenalectomy (which removes the entire adrenal glands and thus, both adrenergic and corticosteroid hormones) or demedullation (which removes the adrenal medulla but leaves the adrenal cortex and corticosterone levels intact) in rats and then measured eyeblink conditioning performance after stress. Results showed that removal of the adrenal glands prevented the stress-induced enhancement of trace conditioning, even when basal levels of corticosterone were maintained after adrenalectomy. In contrast, demedullation did not affect the enhancement of learning after stress. These results suggest that in contrast to the adrenergic hormones, corticosteroid hormones are necessary for successful learning after stress.

In this study, we followed a similar rationale using pharmacological blockade of the adrenergic and corticosteroid systems before exposure to stress in humans. In order to assess the differential or combined effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on learning and memory after stress, we pharmacologically blocked the adrenergic or corticosteroid hormonal system before exposing young participants to a psychological stress. Post-stress short-term (5 min delayed recall)

and long-term (1 week delayed recall) memory for a task unrelated to the source of the stressor was compared to post-stress short- and long-term memory measured under a placebo condition.

SUBJECTS AND METHODS

Experimental subjects

Forty-two healthy English- and French-speaking men participated in this study. The study was approved by the Douglas Hospital Research Ethics Board, and informed consent was obtained from all subjects, who were compensated for taking part in the study. Subjects, aged between 18 and 34 years, were randomly assigned to one of three experimental conditions: placebo p.o. ($n = 14$), propranolol 80 mg p.o., a blocker of β -adrenergic receptors ($n = 14$), or metyrapone, an inhibitor of corticosteroid synthesis (2 doses, 750 mg p.o. each; $n = 14$). Age, body mass index, and education level were not different between groups ($p > .27$). All subjects were non-smokers. Subjects were recruited in the community and underwent psychological and physical examinations, as well as blood and urine laboratory routine tests. To be included in the study, individuals were required to be exempt of a present or lifetime history of psychiatric disorders (Axis I and Axis II disorders) as evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID; ref. 33). Participants were also required to be medication free and exempt of current medical problems, of clinically significant electrocardiogram abnormalities, and of any significant abnormalities on laboratory tests. Individuals working night shifts were excluded from the study. Care was also taken not to evaluate subjects during stressful periods (such as exam

periods), and individuals who had undergone major life changes (e.g., death of a close family member in the past year) were not included in the study. Women were excluded from the study to avoid any confounding effects of the menstrual cycle and of the contraceptive pill on memory (34), total basal corticosteroid levels (35) and beta-blocker catabolism (see 36).

MATERIALS AND METHODS

Declarative Memory Task. Subjects viewed a five minutes narrated series of 11 colour pictures presenting a neutral story. Specifically, a young girl engaged in a safely organized woodworking activity with her grandfather before going, later on, to an optometrist appointment with her grandmother. Narratives accompanying each picture were neutral and matched with regard to the comprehensibility, complexity, syntax and grammatical structure.

Given the incidental nature of the memory task (i.e., subjects were not aware of the later memory evaluation; ref. 37), subjects were told that they would be viewing pleasant, unpleasant and neutral pictures, and that we were interested in their physiological reactions (i.e., heart rate levels, blood pressure levels, and hormone levels) to these pictures. Participants were asked to relax and simply watch the story presented as if they were at the movies. Free recall of the story was assessed at two time points, namely, five minutes after viewing (i.e., during the 1st experimental session) and one week later (i.e., during the 2nd experimental session; see Psychoneuroendocrine protocol). At the end of the first session, participants were given a phone call meeting, to occur one week later, in order to complete a

questionnaire on emotions. When called back, subjects were informed that no questionnaire needed to be completed, and were instead asked to recall as much information as possible about the story viewed a week earlier (long-term memory condition). At the end of the phone call meeting, the experimenter asked the subjects whether they anticipated the memory tests; all reported that the memory tests were unsuspected, for both the short- and long-term free recall. All subjects were debriefed with respect to the real goal of the study at the end of the second session.

For the short- and long-term recall conditions, participants were encouraged to remember as much as they could about the main story line, as well as any details that came to mind. Free recall was tape-recorded to be analyzed later. The experimenter scoring the results was unaware of drug conditions. Subjects were credited with the recall of a picture (for a total of one point per picture) if they remembered elements that could only have been seen in that particular picture and not in any other picture or mentioned in the narration. French and English versions of the story were used, and there were no differences in short- and long-term free recall with regard to the language in which the story was presented ($ps > .10$).

Psychological Stress Protocol. Subjects were submitted to a psychological stress task, the Trier Social Stress Test (TSST), developed by Kirschbaum et al. (38). This laboratory stressor consists in a free speech and a mental arithmetic task performed in front of an audience. The total procedure, including preliminary instructions and a preparation period, takes 20 min. A wealth of findings demonstrated the efficacy of

the TSST in substantially increasing cardiac activity and free salivary corticosteroid levels (e.g., 9, 10, 12, 31, 38, 39).

Psychoneuroendocrine Protocol. Subjects were tested individually on two separate occasions. For the first experimental session, participants were asked to have a light breakfast no later than 0700 h, during which they were asked not to have any citrus products, coffee, tea and sweets (e.g., hot chocolate). They were also asked to avoid exercising the morning of the initial session, and were asked not to eat and drink anything but water one hour before the start of the experiment. Subjects arrived at the laboratory at 1130 h and were maintained in a seated position throughout the study. Baseline free salivary corticosteroid samples, heart rate and blood pressure measures were taken at 1150 h and 1200 h. Cardiac activity was measured with the Welch Allyn Atlas Vital Signs Monitor (Skaneateles Falls, NY). At 1205 h, a first dose of metyrapone 750 mg p.o. was administered, while the placebo and propranolol groups were given placebo pills. A light lunch was given at 1245 h, and further saliva samples, heart rate and blood pressure measures were taken at 1225 h, 1315 h, 1340 h and 1420 h.

At 1450 h, heart rate and blood pressure measures were taken and then, the placebo group received a placebo, while the medication groups received their respective drugs (propranolol 80 mg p.o. or second dose of metyrapone 750 mg p.o.). These specific drug doses (80 mg propranolol, 2 x 750 mg metyrapone) were selected because they had proven efficient in blocking β -adrenergic receptors (40,41) and inhibiting corticosteroid secretion (40,42-45) in humans. No side effects (nausea,

dizziness, fatigue, etc.) due to either propranolol (80 mg) or metyrapone (2 x 750 mg) were reported by subjects. The times of drug administration were also carefully selected to ensure peak plasma propranolol and metyrapone effects at the time of memory evaluation (40,42-46). The subjects and experimenter were unaware of drug conditions.

Saliva samples, heart rate and blood pressure measures were taken at 1520 h and 1550 h, and subjects were submitted to the psychological stress task (TSST) at 1555 h. Further saliva samples, heart rate and blood pressure measures were then taken every 10 min from 1605 h until 1705 h. Five minutes after the psychological stress task ended (i.e., at 1620 h), subjects viewed the neutral story, and were submitted to a surprise free recall five minutes later (i.e., at 1630 h). Subjects left the laboratory at 1715 h, after being examined by the medical supervisor of the study (R.J.). The second experimental session occurred a week later, at which time participants were called over the phone and asked to recall the story (see earlier Declarative Memory Task description).

Corticosteroid Assays. Free salivary corticosteroid samples were collected with the Sarstedt salivette device (Sarstedt, Germany) and stored at -20°C until assayed. Samples were thawed and spun at 3000 rpm and 4°C for 20 min, and corticosteroid concentrations were determined by radioimmunoassay with a kit from Diagnostic Systems Laboratories (Webster, Texas, USA). Salivary samples of corticosteroids were mixed with $500\ \mu\text{l}$ ^{125}I -labeled corticosteroid reagent and $500\ \mu\text{l}$ Cortisol Antiserum Complex reagent. Total binding and nonspecific binding typically ranged from 47%-63% and 0.5%-1.5%, respectively. Bound antigens were separated through a pre-reacted double antibody system. When this technique is used, cross-reactivity of

the antigen is less than 4% with 11-deoxycortisol and less than 1% with any other naturally-occurring steroids. The intra- and inter-assay coefficients of variation were 4.6% and 5%, respectively. The limit of detection of the assay was 0.01 $\mu\text{g}/\text{dl}$. All samples were assayed in duplicates.

Statistical Analyses. Because of data lost for corticosteroid and cardiac activity measures, one measure of corticosteroid, heart rate, systolic and diastolic blood pressure was estimated for one subject according to the formula used by Cochran and Cox (47). Physiological and cognitive data were verified for assumptions of normality and sphericity, and logarithmic transformations or Greenhouse-Geiser corrections (48) were applied when normality or sphericity was not met. Consequently, although the corticosteroid data were logged, to allow proper statistical analyses, corticosteroid results are presented as untransformed results in $\mu\text{g}/\text{dl}$ units for the sake of comparison between studies.

Mixed analyses of variance (ANOVAs) using treatment (placebo vs. propranolol vs. metyrapone) as the between-subjects factor and corticosteroid samples, heart rate, systolic and diastolic blood pressure measures as the within-subjects factors were performed to evaluate the effects of treatment on physiological measures. A mixed ANOVA using treatment as the between-subjects factor (placebo vs. propranolol vs. metyrapone) and time of recall (short- and long-term free recall) as the within-subjects factor was performed to measure the effects of treatment on the mean percent recall of material. Simple effects and, when appropriate, Tukey

honestly significant difference analyses, were conducted on all significant physiological and cognitive findings.

The area under the curve (AUC) for corticosteroid stress reactivity (i.e., salivary corticosteroid samples from 1550 h to 1705 h) was correlated to both short- and long-term memory scores to assess if memory performance was related to corticosteroid levels. Similarly, correlations were performed between the AUC for each cardiac parameter (heart rate, systolic and diastolic blood pressure) in reactivity to the psychological stress task (i.e., measures from 1550 h to 1705 h) and short- and long-term memory scores to assess if memory performance was related to cardiac activity. A last correlation was performed between the AUC for corticosteroid stress reactivity and the AUC for heart rate stress reactivity.

RESULTS

Physiological Measures

Comparison of free salivary corticosteroid levels between groups demonstrated that the placebo and propranolol groups showed significant stress-related elevations in corticosteroid levels after the psychological stress task (TSST), whereas corticosteroid reactivity to the stressor was significantly suppressed by the metyrapone treatment (significant interaction between treatment and corticosteroid samples; $F(12,224) = 5.25$, $p < .01$; see Figure 1). For the last sample (i.e., 1705 h sample), corticosteroid levels in the propranolol group remained significantly elevated as compared to those in the placebo and the metyrapone groups, therefore not returning to baseline values after stress ($ps < .03$). Also, corticosteroid levels in


the placebo and propranolol groups were significantly increased at 1340 h ($ps < .01$), possibly due to the administration of a light lunch at 1245 h (see 42,49,50).

When comparing the effects of drug treatments on heart rate measures, we found a significant interaction between treatment and heart rate measures ($F(12,235)= 5.39, p < .01$). As shown in Figure 2a, significantly elevated heart rate measures were found in the propranolol group at 1420 h and 1450 h ($ps < .03$). These heart rate increases, which were observed before propranolol administration, could possibly be due to the effects of a slow food digestion (light lunch administered at 1245 h) on the cardiovascular system (51,52). Group differences for heart rate measures also showed that metyrapone treatment significantly increased heart rate from 1420 h (1.5 hours before the psychological stress task) until 1705 h (end of experimentation; $ps < .05$). When comparing the effects of drug treatment on systolic blood pressure measures, we found a significant interaction between treatment and systolic blood pressure measures ($F(13,255)= 1.94, p < .03$; see Figure 2b). Following the psychological stress task, propranolol significantly reduced systolic blood pressure at 1625 h, as compared to the placebo and metyrapone groups ($ps < .02$), and at 1655 h, as compared to the placebo group only ($p < .01$). There were no group differences for diastolic blood pressure measures, but rather, a main effect of measures ($F(7,284)= 55.82, p < .01$), as diastolic blood pressure measures were significantly enhanced during the psychological stress task, from 1605 h until 1635 h, i.e., until 20 min after the end of the psychological stress protocol ($ps < .05$; see Figure 2c).

Cognitive Measures

When comparing the effects of placebo, propranolol, and metyrapone on short- and long-term memory for the neutral story, we found a significant interaction between treatment and time of recall ($F(2,39) = 3.74, p < .033$). When compared to the placebo group, subjects in the metyrapone group showed impaired short-term memory for the neutral story ($p < .02$), whereas subjects in the propranolol group presented a short-term memory performance similar to those in the placebo group ($p > .47$). There were no group differences for long-term memory performance ($p > .25$; see Figure 3). This absence of group differences for long-term memory performance was due to the significant decrease, from the short- to the long-term memory condition, of recall performance in the placebo and propranolol groups, and to the absence of a further decrease of memory performance (possibly due to a floor effect) over time in the metyrapone group.


Correlations performed between the AUC for corticosteroid stress reactivity across all groups and short- and long-term memory performances revealed the presence of significant positive correlations between the AUC for corticosteroid levels and both short- and long-term memory performances ($ps < .01$; see Figure 4a and b). Correlations performed between the AUCs for cardiac reactivity to the psychological stress task across all groups and short- and long-term memory performances revealed the presence of significant negative correlations between the AUC for heart rate stress reactivity and both short- and long-term memory performances ($ps < .04$; see Figure 4c and d). Given the presence of these inverse correlation coefficients between heart rate reactivity to stress, corticosteroid reactivity



to stress, and memory performance after stress, we correlated participants' heart rate stress reactivity to their corticosteroid stress reactivity. This result showed that the heart rate reactivity to stress was negatively correlated with the corticosteroid reactivity to stress across all treatment groups ($p < .01$; see Figure 5). The AUCs for systolic and diastolic blood pressure were not associated with short- or long-term memory performances ($ps > .74$).

DISCUSSION

The results of this study suggest that in humans, corticosteroids may be essential for successful learning and memory after stress. Indeed, inhibition of corticosteroid synthesis before exposure to stress impaired the subsequent learning of information not related to the source of the stressor. As well, over all treatment groups, correlational analyses performed between corticosteroid reactivity to stress and short- and long-term recall of the neutral story showed that higher corticosteroid levels predicted better short- and long-term memory after stress. Therefore, the findings of this study are in line with animal and human research acknowledging a necessary role for optimal levels of corticosteroids in learning and memory (42,53; see 2,11,19,54,55). We also showed that compared to the inhibition of corticosteroid synthesis, blockade of noradrenergic receptors did not impair post-stress learning. Our results are in line with the recent findings of Beylin and Shors (32) showing that adrenalectomy but not demedullation significantly impaired learning after stress.



In previous studies measuring the effects of metyrapone on memory for neutral information in young individuals not exposed to a stressor (40,42), we found

that metyrapone impaired 20 minutes (42) and one week (40) delayed recall of an information learned after treatment, while it did not impair recall when assessed 5 minutes after learning. These results showed that following metyrapone treatment, the material was learned (preserved 5 min post-learning recall), but not stored in memory (impaired 20 min and one week post-learning delayed recall). Here, when we stressed young individuals after treatment with metyrapone, we found significant deficits for the five minutes post-learning recall condition, with no further decrease of memory performance over time. The important difference between immediate (five minutes after learning) and delayed (20 min or one week after learning) memory performance observed with metyrapone treatment with or without subsequent exposure to a stressor shows that the results obtained in the present study were not due to the specific effects of the metyrapone treatment solely, but rather to the dissociation in the activation of the adrenergic and corticosteroid systems induced by the administration of metyrapone before exposure to stress.

Indeed, although both the placebo and propranolol groups showed an increase in heart rate levels in response to the stressor, it is the metyrapone group that displayed the strongest heart rate levels increase in response to the stressor, accompanied by impaired learning and memory. We found a significant negative correlation between the corticosteroid and heart rate response to stress across all treatment groups. This result showed that low circulating levels of corticosteroids were associated with stronger heart rate reactivity to the stressor. Moreover, for all treatment groups, correlational analyses showed that higher heart rate levels in response to the stressor predicted poorer learning after stress. The data of the present

study therefore confirm previous human research showing that important stress-induced increases in autonomic activity are linked to deficits in concentration and attention (see 56), and impairments in performance on motor tasks (57) and memory tasks (56,58).

The presence of an increased cardiovascular tone in states of low levels of circulating corticosteroids is not surprising since many animal studies have reported enhancements in sympathetic outflows or central catecholaminergic responses under basal or stress conditions following adrenalectomy (59; for a review, see 60) and metyrapone administration (61). Indeed, suppressing the adrenal glands' function will prevent the protective inhibitory effects of corticosteroids on the sympathetic and central catecholaminergic systems (60). Moreover, we were expecting, as reported by previous human findings (62-64), to observe suppression of stress-related cardiac activity elevations after administration of propranolol, a β -blocker. Interestingly enough, we are not the only ones to report mitigated effects of propranolol on sympathetic outflow during stress, as some previous human studies also reported no suppression of stress related cardiovascular elevations following the administration of different doses of propranolol (65-67). Beta blockade inefficiency in reducing the overall cardiovascular parameters could be attributable to the activation of the α -adrenergic system, which is also stimulated during stress. Indeed, the α -adrenergic sympathetic system plays an important role in regulating heart rate (68) and blood pressure (69), and alpha-adrenergic antagonists such as prazosin and phentolamine have been reported to suppress importantly cardiac activity in a stressful context (70, 71).

In this study, we also report an enhanced corticosteroid response following pre-stress administration of propranolol, and we show that an increased corticosteroid

response to stress was significantly associated with better learning and memory after stress. Increased corticosteroid levels with blockade of β -adrenergic receptors have been reported in humans exposed to a stressful experience (62,63,67), emotionally challenging material (40), or to a corticotropin-releasing factor (CRF) challenge (72). The effects of β -blockers on corticosteroids' secretion would be modulated via CRF and the adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Animal studies have shown that important elevations in catecholamines, such as during stress, can inhibit the secretion of CRF in the hypothalamus (see 73,74). Propranolol could prevent the catecholamine inhibitory inputs to CRF cells, thus allowing for the enhanced hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and corticosteroids' secretion during behavioral stressors. Moreover, propranolol has been reported to enhance ACTH secretion during stress (74-76), possibly by facilitating the secretion of central ACTH secretagogues (e.g., CRF, vasopressin), thus resulting in the enhancement of the corticosteroids' response (see 75, 76), which, in this study, led to preserved capacities for the learning of new information after stress.

Altogether, the results of the present study are important findings since they show for the first time that the impairing effects of stress on human learning and memory are due to the complex interactions that exist between the adrenergic and corticosteroid systems, more than to the unique effect of one of these two hormonal systems. Interestingly, most of the studies assessing the effects of the adrenergic or corticosteroid system on learning and memory after stress, with the exception of Beylin and Shors (32), usually concentrate on only one of the two systems. For

example, many studies assessing the effects of stress-induced corticosteroid increases on learning and memory do not report data on stress-induced activation of the adrenergic system (e.g., cardiovascular tone, adrenergic hormones levels; 7,9,10,12,13,31). The same can be said for studies assessing the effects of stress-induced adrenergic hormones' increases on learning and memory, which do not report data on stress-induced activation of the corticosteroid system (16,17). A recent human study by Cahill and collaborators (6) measured both stress-induced elevations in corticosteroids and heart rate levels but unfortunately, these authors only reported the effects of the stress-induced corticosteroid increases on memory function. To this day, only one study measured and reported the effects of adrenergic and corticosteroid responses to stress and their subsequent effects on cognitive function in humans. Skosnik et al. (77) showed that stress impaired selective attention (i.e., the ability to filter out irrelevant information). Interestingly, in their study, the stressor induced a significant increase in noradrenaline activity as assessed by alpha-amylase levels (correlate of noradrenaline), while it did not induce an increase in corticosteroid levels. Thus, in both Skosnik et al.'s (77) study and ours, cognitive impairments were observed when exposure to stress led to a significant increase in cardiovascular tone or noradrenergic activity, with no increase in corticosteroid levels.

Recent studies have reported a similar dissociation between the sympathoadrenal and corticosteroid systems under conditions of challenge (see 78 for a review). For example, Yehuda and collaborators (79) showed that a factor predicting the development of post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms in

individuals exposed to an acute stressor, e.g., a motor vehicle accident, was a combination of abnormally low corticosteroid levels and high heart rate levels. These findings, like ours, are in accordance with recent work suggesting that the two components of the stress response (adrenergic and corticosteroid systems) do not necessarily always display the unidirectional activity increases that is thought to occur in response to stress (78, 80), but rather can present some dissociation in their response to stressful events. In recent reviews of the stress literature, Munck et al. (80) and Sapolsky et al. (78) suggested that the physiological function of the stress-induced increases in corticosteroid levels may be to turn off the normal adrenergic defence reactions that are rapidly activated by stress in order to prevent them from overshooting and threatening homeostasis. Following this suggestion, it could be postulated that the impairing effects of stress on memory reported in the human literature could be due, in part, to an inability of the corticosteroid system to efficiently turn off the adrenergic system in those particular stressful circumstances. Clearly, future studies measuring the activity of both the adrenergic and corticosteroid systems in response to stress should be highly valuable for our understanding of the effects of stress on human learning and memory.



REFERENCES

1. McGaugh JL 2000 Memory-A century of consolidation. *Science* 287:248-251.
2. Roozendaal B 2002 Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 78:578-595.
3. Buchanan TW, Lovallo WR 2001 Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 26:307-317.
4. Cahill L 2000 Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. *Prog Brain Res* 126:29-37.
5. Hamann S 2001 Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci* 5:394-400.
6. Cahill L, Gorski L, Le K 2003 Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn Mem* 10:270-274.
7. Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM 1999 Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus* 9:542-552.

8. Kim JJ, Lee HJ, Han JS, Packard MG 2001 Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci* 21:5222-5228.
9. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH 1996 Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 58:1475-1483.
10. Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Nair NPV, Hauger RL, McEwen BS, Meaney MJ 1997 Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2070-2075.
11. Shors TJ 2001 Acute stress rapidly and persistently enhances memory formation in the male rat. *Neurobiol Learn Mem* 75: 10-29.
12. Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C 2001 The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology* 26:711-720.
13. Kim JJ, Diamond DM 2002 The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3:453-462.

14. Lupien SJ, Lepage M 2001 Stress, memory, and the hippocampus: Can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res* 127:137-158.
15. Arnsten AFT 2000 Through the Looking Glass: Differential Noradrenergic Modulation of Prefrontal Cortical Function. *Neural Plast* 7:133-144.
16. Gold PE, McGaugh JL 1975 A single-trace, two process view of memory storage processes. In Deutsch D, Deutsch JA, eds. *Short-term memory*. San Francisco: Academic Press; 355-378.
17. McGaugh JL 1983 Hormonal influences on memory. *Ann Rev Psychol* 34:297-323.
18. Liu L, Tsuji M, Takeda H, Takada K, Matsumiya T 1999 Adrenocortical suppression blocks the enhancement of memory storage produced by exposure to psychological stress in rats. *Brain Res* 821:134-140.
19. Sandi C 1998 The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neural Plast* 6:41-52.
20. de Quervain DJF, Roozendaal B, McGaugh JL 1998 Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394:787-790.

21. Woodson JC, Macintosh D, Fleshner M, Diamond DM 2003 Emotion-induced amnesia in rats: Working memory-specific impairment, corticosterone-memory correlation, and fear versus arousal effects on memory. *Learn Mem* 10: 326-336.
22. Sauro MD, Jorgensen RS, Teal Pedlow C 2003 Stress, glucocorticoids, and memory: A meta-analytic review. *Stress* 6: 235-245.
23. Klenerova V, Kaminsky O, Sida P, Krejci I, Hlinak Z, Hynie S 2002 Impaired passive avoidance acquisition in Sprague-Dawley and Lewis rats after restraint and cold stress. *Behav Brain Res* 136: 21-29.
24. Klenerova V, Jurcovicova J, Kaminsky O, Sida P, Krejci I, Hlinak Z, Hynie S 2003 Combined restraint and cold stress in rats: Effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. *Behav Brain Res* 142:143-149.
25. McEwen BS, Sapolsky RM 1995 Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5: 205-216.
26. Cordero MI, Venero C, Kruyt ND, Sandi C 2003 Prior exposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats: Evidence for a role of corticosterone. *Horm Behav* 44:338-345.



- 
27. Shors TJ, Weiss C, Thompson RF 1992 Stress-induced facilitation of classical conditioning. *Science* 257: 537-539.
28. Beylin AV, Shors TJ 1998 Stress enhances excitatory trace eyeblink conditioning and opposes acquisition of inhibitory conditioning. *Behav Neurosci* 112: 1327-1338.
29. Servatius RJ, Shors TJ 1994 Exposure to inescapable stress persistently facilitates associative and nonassociative learning in rats. *Behav Neurosci* 108: 1101-1106.
30. Domes G, Heinrichs M, Reichwald U, Hautzinger M 2002 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological stress and memory in middle-aged women: high responders exhibit enhanced declarative memory performance. *Psychoneuroendocrinology* 27:843-853.
31. Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, Reischies FM, Kirschbaum C 2002 Moderate psychosocial stress appears not to impair recall of words learned 4 weeks prior to stress exposure. *Stress* 5:59-64.
32. Beylin AV, Shors TJ 2003 Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. *Horm Behav* 43:124-131.
- 

33. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB 1991 Structured clinical interview for DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Press.
34. Hampson E 1990 Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* 15: 97-111.
35. Kirschbaum C, Kudiela BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH 1999 Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 61:154-162.
36. Maheu FS, Lupien SJ 2003 La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ? *Médecine/sciences* 19:118-124.
37. Baddeley A 1997 *Human Memory: Theory and practice*, revised edition. East Essex: Psychology Press Ltd, Publishers. 423 pp.
38. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH 1993 The "Trier Social Stress Test"- A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28:76-81.
39. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C 2003 Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-



adrenal-medullary system to repeated psychological stress. *Psychosom Med* 65:450-460.

40. Maheu FS, Joober R, Beaulieu S, Lupien SJ Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term memory for emotionally-arousing material. *Behav Neurosci* (in press).
41. McAinsh J, Cruickshank JM 1992 Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther* 46:163-197.
42. Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, Ménard C, Ng Yin Kin NMK, Nair NPV 2002 The modulatory effects of corticosteroids on cognition: Studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27:401-416.
43. Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, Ng Ying Kin NMK, Meaney MJ, Nair NPV 2002 Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3798-3807.
44. Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA 1997 Decreased hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitivity to cortisol feedback inhibition in human aging. *Neuroendocrinology* 65:79-90.

45. Wilkinson CW, Petrie EC, Murray SR, Colasurdo EA, Raskind MA, Peskind ER
2001 Human glucocorticoid feedback inhibition is reduced in older
individuals: Evening study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:545-50.
46. American Hospital Formulary Service 1999 Drug Information. Washington, DC:
American Society of Health-System Pharmacist, Inc.
47. Cochran WC, Cox GM 1957 *Experimental Designs*. 2nd ed. New York: John
Wiley & Sons.
48. Greenhouse S, Geisser S 1959 On methods in the analysis of profile data.
Psychometrika 24:95-112.
49. Follenius M, Brandenberger G, Hietter B, Simeoni M, Reinhardt B 1982 Diurnal
cortisol peaks and their relationships to meals. *J Clin Endocrinol Metab*
55:757-761.
50. Ishizuka B, Quigley ME, Yen SSC 1983 Pituitary hormone release in response to
food ingestion: Evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J*
Clin Endocrinol Metab 57:1111-1115.
51. Kelbaek H 1989 Intrinsic heart function and food intake. *Arch Mal Coeur Vaiss*
82:45-48.

- 
52. Muller AF, Fullwood L, Hawkins M, Cowley AJ 1992 The integrated response of the cardiovascular system to food. *Digestion* 52:184-193.
53. Abercrombie HC, Kalin NH, Thurow ME, Rosenkranz MA, Davidson RJ 2003 Cortisol variation in humans affects memory for emotionally-laden and neutral information. *Behav Neurosci* 117:505-516.
54. de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M 1999 Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys ? *Trends Neurosci* 22:422-426.
55. Lupien SJ, Maheu FS, Weekes NY. Glucocorticoids: Effects on human cognition. In Steckler T, Kalin N, Reul JM, eds. *Handbook on stress, immunology, and behaviour*. Amsterdam: Elsevier Science. In press.
56. Mandler G 1984 *Mind and Body, the psychology of emotion and stress*. New York: W.W. Norton and Co, 330 p.
57. Noteboom JT, Fleshner M, Enoka RM 2001 Activation of the arousal response can impair performance on a simple motor task. *J Appl Physiol* 91:821-831.
58. Wood CG, Hokanson JE 1965 Effects of induced muscular tension on performance and the inverted U function. *J Personal Soc Psychol* 1:506-510.
- 

59. Kvetnansky R, Fukuhara K, Pacak K, Cizza G, Goldstein DS, Kopin IJ 1993 Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology* 133: 1411-1419.
60. Kvetnansky R, Pacak K, Fukuhara K, Viskupic E, Hiremagalur B, Nankova B, Goldstein DS, Sabban EL, Kopin IJ 1995 Sympathoadrenal systems in stress: Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Ann NY Acad Sci* 771: 131-158.
61. Laborie C, Van Camp G, Bernet F, Montel V, Dupouy JP 2003 Metyrapone-induced glucocorticoid depletion modulates tyrosine hydroxylase and phenylethanolamine *N*-Methyltransferase gene expression in the rat adrenal gland by noncholinergic transsynaptic activation. *J Neuroendocrinol* 15:15-23.
62. Benschop RJ, Jacobs R, Sommer B, Schürmeyer TH, Raab HR, Schmidt RE, Schedlowski M 1996 Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by β -blockade or benzodiazepines. *FASEB* 10:517-524.
63. Simeckova M, Jansky L, Lesna I, Vybiral S, Sramek P 2000 Role of beta adrenoceptors in metabolic and cardiovascular responses of cold exposed humans. *J Therm Biol* 25:437-442.

- 
64. Winzer A, Ring C, Carroll D, Willemsen G, Drayson M, Kendall M 1999
Secretory immunoglobulin A and cardiovascular reactions to mental
arithmetic, cold pressor, and exercise: Effects of beta-adrenergic blockade.
Psychophysiology 36:591-601.
65. Benschop RJ, Nieuwenhuis EES, Tromp EAM, Godaert GLR, Ballieux RE, van
Doornen LJP 1994 Effects of β -adrenergic blockade on immunologic and
cardiovascular changes induced by mental stress. *Circulation* 89:762-769.
66. Dikshit MB, Patrick JM 1986 Beta-adrenoceptor blockade and cardiovascular
response to the cold pressor test. *Ind J Physiol Pharmac* 30:1-10.
67. Williams RB, Lane JD, Kuhn CM, Knopes K, Schanberg SM 1988 Effects of
propranolol on cardiovascular and neuroendocrine responses to mental
arithmetic in type A men. *Neuropsychopharmacology* 1:337-340.
68. Xiang Y, Kobilka BK 2003 Myocyte adrenoceptor signaling pathways. *Science*
300:1530-1532.
69. Tanoue A, Nasa Y, Koshimizu T, Shinoura H, Oshikawa S, Kawai T, Sunada S,
Takeo S, Tsujimoto G 2002 The α_{1D} -adrenergic receptor directly regulates
arterial blood pressure via vasoconstriction. *J Clin Invest* 109:765-775.
- 

70. Lasser NL, Nash J, Lasser VI, Hamill SJ, Batey DM 1989 Effects of antihypertensive therapy on blood pressure control, cognition, and reactivity. *Am J Med* 86(suppl 1B):98-103.
71. Suzuki S, Ito H, Ishimura K, Minatoguchi S, Watanabe H, Hirakawa S 1987 Effects of phentolamine on response to supine leg exercise of peripheral venous pressure and plasma catecholamine concentration- a study in patients with mild congestive heart failure. *Jpn Cir J* 51:1257-1267.
72. Kizildere S, Glück T, Zietz B, Schölmerich J, Straub RH 2003 During a corticotropin-releasing hormone test in healthy subjects, administration of a beta-adrenergic antagonist induced secretion of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate and inhibited secretion of ACTH. *Eur J Endocrinol* 148:45-53.
73. Axelrod J, Reisine TD 1984 Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science* 224:452-459.
74. Plotsky PM, Cunningham ET, Widmaier EP 1989 Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocr Rev* 10:437-458.

75. Oberbeck R, Schürmeyer TH, Jacobs R, Benschop RJ, Sommer B, Schmidt RE, Schedlowski M 1998 Effects of β -adrenoceptor-blockade on stress-induced adrenocorticotrophin release in humans. *Eur J Appl Physiol* 77:523-526.
76. Aguilera G, Kiss A, Hauger R, Tizabi Y 1992 Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during stress: Role of neuropeptides and neurotransmitters. In Kvetnansky R, McCarthy R, Axelrod J, eds. *Stress: Neuroendocrine and molecular approaches*. New York: Gordon and Breach; 365-379.
77. Skosnik PD, Chatterton RT, Swisher T, Park S 2000 Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. *Inter J Psychophy* 36: 59-68.
78. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU 2000 How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 21:55-89.
79. Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY 1998 Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 44:1305-1313.

80. Munck, AU, Guyre PM, Holbrook NJ 1984 Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 93:9779-9783.

FIGURE CAPTIONS

Figure 1. Comparison of mean salivary cortisol levels between groups. *, Significantly different from metyrapone group ($ps < .01$). **, Significantly different from placebo and propranolol groups ($ps < .01$). ***, Significantly different from placebo and metyrapone groups ($ps < .03$). Dotted lines represent times of drug administration, black line represents time of psychological stress protocol (TSST), and dashed line represents time of memory testing. Error bars represent standard errors of the mean (*SEM*).

Figure 2. Comparison of mean cardiovascular measures between groups. (a) Heart rate measures: *, significantly different from placebo group ($ps < .05$); **, significantly different from placebo group ($p < .05$), propranolol group not different from either groups ($p > .10$); ***, significantly different from placebo and propranolol groups ($ps < .05$). (b) Systolic blood pressure measures: *, significantly different from placebo and metyrapone groups ($ps < .01$); **, significantly different from placebo group ($p < .01$). (c) Diastolic blood pressure measures: *, main effect of measures ($ps < .05$). Dotted lines represent times of drug administration, black line represents time of psychological stress protocol (TSST), and dashed line represents time of memory testing. Error bars represent standard errors of the mean (*SEM*).

Figure 3. Comparison of short- (five minutes post-incident learning) and long-term (one week post-incident learning) memory for the neutral story (in mean percent recall) between groups. *, significantly different from placebo group ($p < .05$). Error bars represent standard errors of the mean (*SEM*).




Figure 4. Correlations between the AUC for cortisol stress reactivity across all treatment groups and (a) short- and (b) long-term memory. Correlations between AUC for heart rate stress reactivity across all treatment groups and (c) short- and (d) long-term memory.

Figure 5. Correlation between the AUC for cortisol stress reactivity and the AUC for heart rate stress reactivity across all treatment groups.




Figure 1

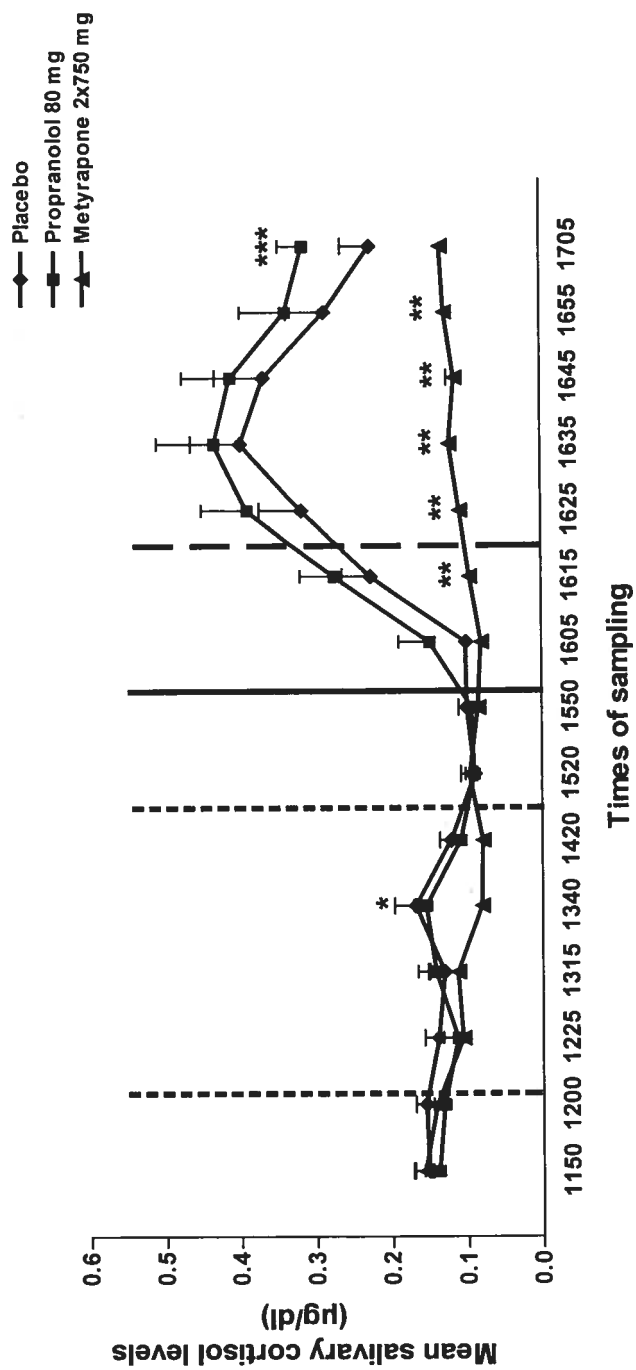


Figure 2

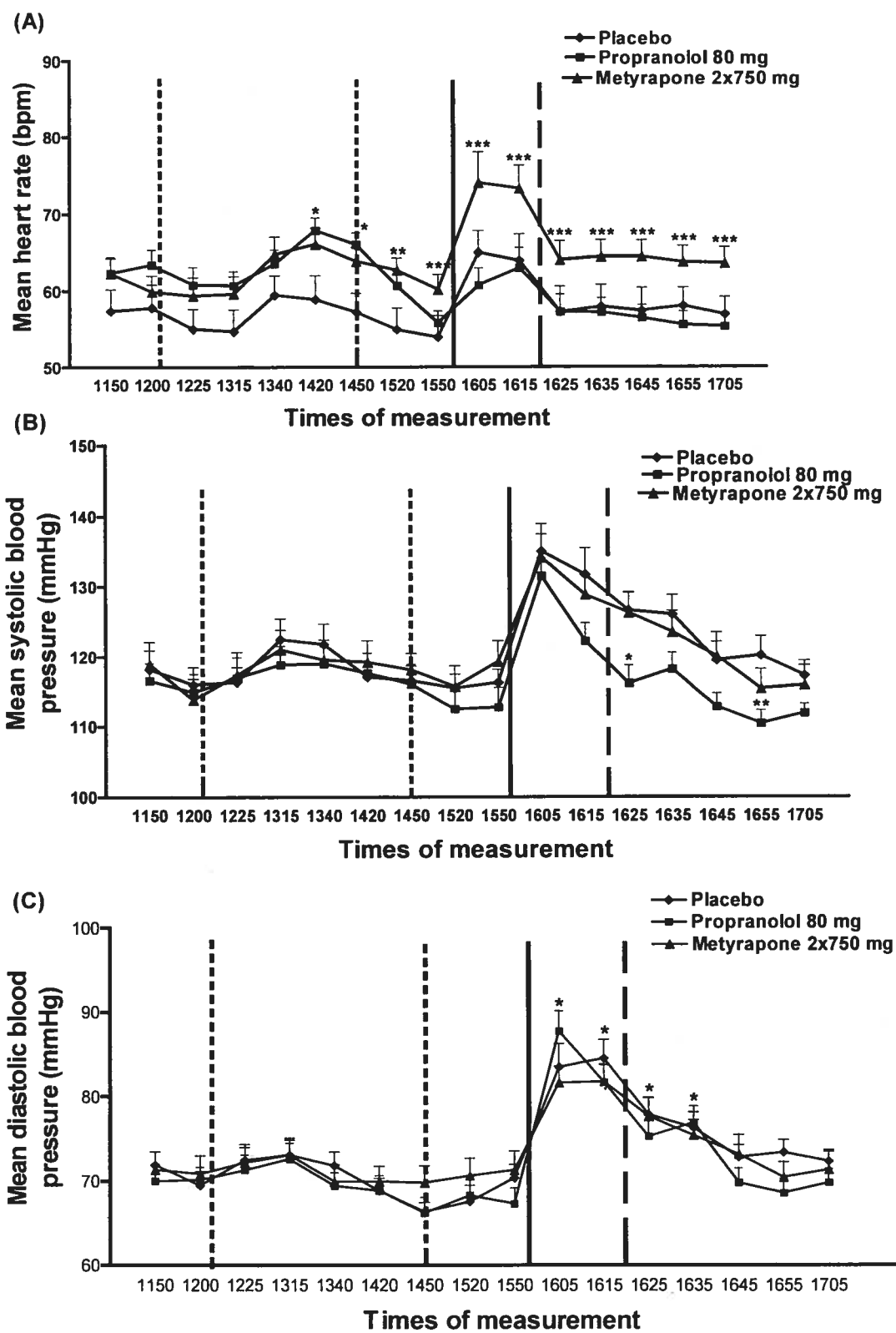


Figure 3

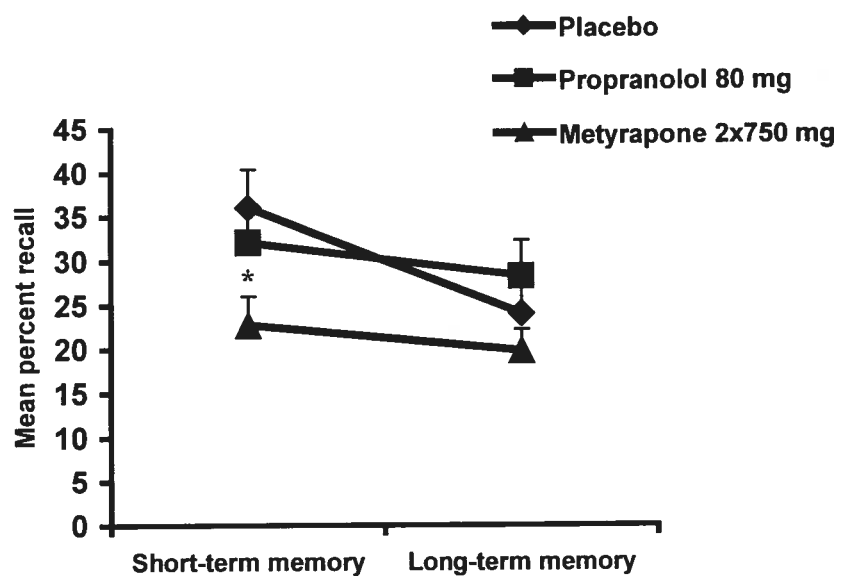


Figure 4

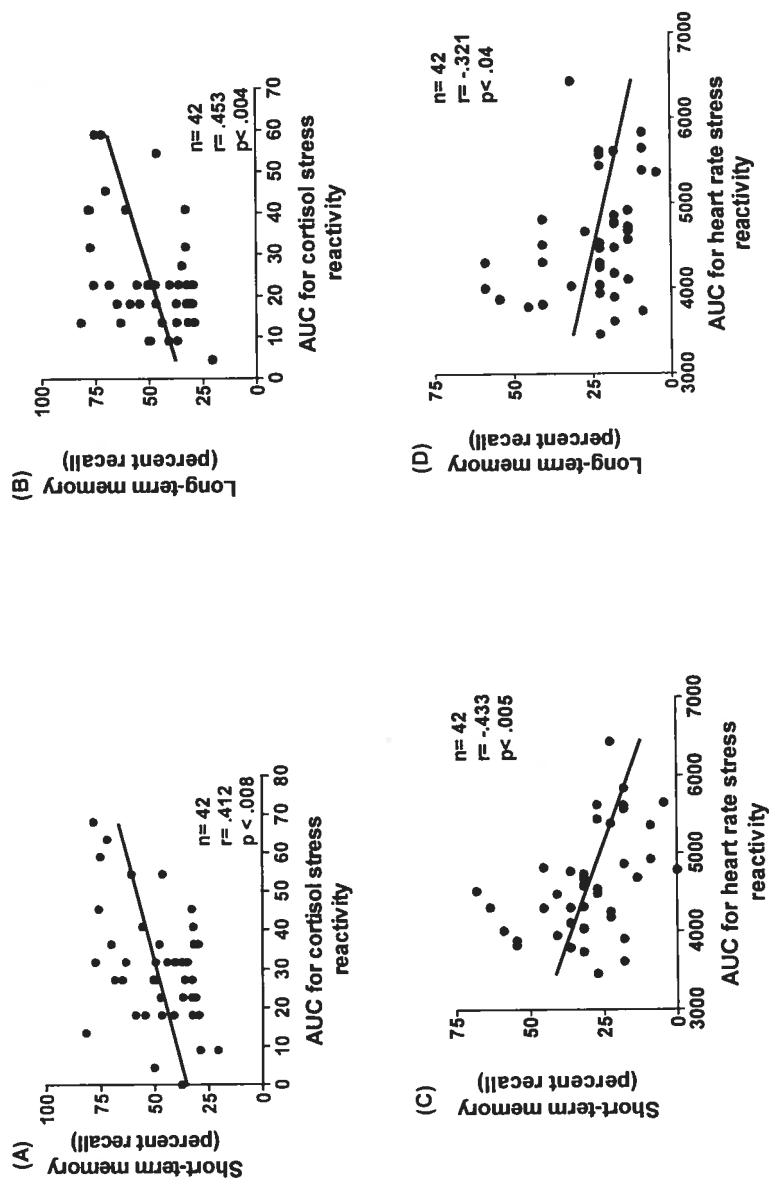
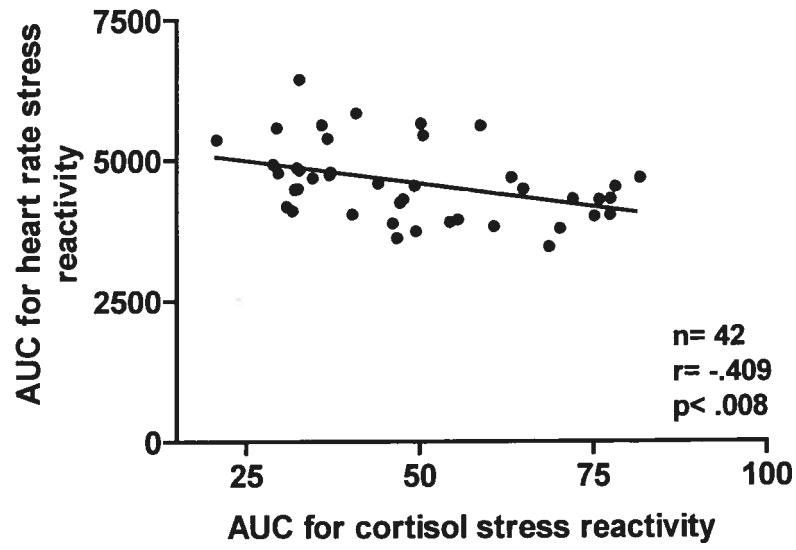


Figure 5





CHAPITRE 3: DISCUSSION GÉNÉRALE



DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de la présente thèse était de vérifier l'hypothèse de la spécificité des mécanismes d'action neuropsychoenocrinien par lesquels les émotions négatives et le stress affectent la mémoire, i.e., de déterminer si les émotions négatives agissent sur la mémoire humaine par des mécanismes d'action neuropsychoenocrinien spécifiques différents de ceux par lesquels le stress agit sur la mémoire humaine. Pour ce faire, nous avons bloqué les récepteurs β -adrénergiques du cerveau et inhibé la sécrétion de cortisol lors de conditions expérimentales ayant démontré l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire à court terme (processus de consolidation activés au cours des trois heures suivant l'apprentissage) et à long terme (processus de consolidation débutant trois heures après l'encodage et impliquant la synthèse de protéines).

Le premier volet de nos travaux scientifiques visait à spécifier le rôle joué par les systèmes noradrénergique et corticostéroïde lors de la mémorisation d'une histoire composée d'informations négatives et neutres chez l'humain. Le second volet de nos travaux scientifiques visait à spécifier, chez l'humain toujours, le rôle joué par les systèmes noradrénergique et corticostéroïde lors de la mémorisation, suite à une situation stressante, d'une histoire neutre non reliée à la source de stress. Des facteurs méthodologiques pouvant être problématiques, tels que mentionnés dans notre premier article (i.e., types de tâches utilisées, genre des sujets; Maheu et Lupien, 2003), ont été contrôlés au moment de la réalisation de nos sessions expérimentales.

Bien que les résultats obtenus lors de nos travaux scientifiques aient été discutés dans chacun de nos articles, nous en ferons ici un bref résumé et en déterminerons l'impact potentiel aux niveaux théorique et pratique. Nous résumerons, dans un premier temps, les principaux résultats obtenus au cours de nos sessions expérimentales, puis nous discuterons de ces résultats en fonction de la littérature ayant trait aux effets des mécanismes d'action neuropsychoenocrinien par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire humaine. Finalement, nous démontrerons que la contribution de notre recherche nous amène à reconnaître l'importance de la mise sur pied d'un modèle théorique où l'action combinée des systèmes noradrénergique et corticostéroïde est fortement à considérer afin de comprendre les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire.

3.1 Impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire humaine: mécanismes d'action neuropsychoenocrinien spécifiques ou communs?

Les résultats de la présente thèse invalident clairement l'hypothèse de la spécificité et nous amènent plutôt à suggérer que les émotions négatives et le stress influencent la mémoire, chez l'humain, via des mécanismes d'action neuropsychoenocrinien communs. Nos résultats suggèrent effectivement que le système noradrénergique, tout comme le système corticostéroïde, module aussi bien l'impact des émotions négatives que celui du stress sur la mémoire.

En effet, dans l'**étude 1** (i.e., expériences 1 et 2 de l'article 2 publié dans *Behavioral Neuroscience*), pour la première fois chez l'humain, les effets modulateurs des systèmes noradrénergique et corticostéroïde sur la mémoire émotionnelle

ont été mesurés dans une même étude, en fonction d'un contexte méthodologique rigoureusement défini et contrôlé. Ce cadre expérimental nous a permis de démontrer que, contrairement aux conceptions théoriques prédominantes chez l'humain (voir Cahill, 2000), il n'y a pas que le système noradrénergique qui soit impliqué dans la mémorisation d'expériences émotionnelles négatives. Nous avons effectivement démontré que le système corticostéroïde semble lui aussi soutenir la mémoire émotive chez l'humain, tel que récemment suggéré par Cahill et collaborateurs (2003), ainsi que par Buchanan et Lovallo (2001).

De fait, l'inhibition de la sécrétion de corticostéroïdes à la suite de l'administration de métyrapone a nui à la mémorisation à long terme des informations négatives de l'histoire, sans affecter le rappel à court terme de ces mêmes informations. Nous confirmons donc, chez l'humain, les résultats obtenus par les études animales, qui ont démontré qu'une inhibition des taux de corticostéroïdes, à la suite d'une ablation des glandes surrénales ou de l'administration de métyrapone, nuit à la consolidation à long terme d'une tâche aversive (Liu et al., 1999; voir Roozendaal, 2002 et Sandi, 1998). Mentionnons toutefois que les effets du système corticostéroïde sur les processus de consolidation ne semblent pas spécifiques au matériel à valence émotive puisque, dans l'**étude 1**, l'inhibition de la synthèse des corticostéroïdes a aussi nui à la consolidation à long terme des informations neutres de l'histoire, sans influencer la consolidation à court terme de ces mêmes items. D'ailleurs, de tels effets non spécifiques des corticostéroïdes sur la valence du matériel à mémoriser ont aussi été observés par Abercrombie et al. (2003), qui ont

démontré que l'administration de glucocorticoïdes synthétiques optimisait la mémoire d'items émotifs comme celle d'items neutres.

Enfin, tel que prédit par la littérature, les résultats de l'**étude 1** ont aussi confirmé l'implication du système noradrénergique dans la mémorisation d'informations émotives chez l'humain (voir Cahill, 2000). De fait, le blocage des récepteurs β -adrénergiques à l'aide de 80 mg de propranolol a nui à la mémoire des informations émotives de l'histoire, sans affecter le rappel des items neutres constituant l'histoire. De plus, nous avons démontré, dans la présente étude, que, contrairement à ce qui a été rapporté chez l'humain quant aux effets spécifiques des émotions traumatisantes sur la mémoire à long terme (Kleinsmith et Kaplan, 1963; Christianson, 1992; Quevedo et al., 2003), les émotions négatives, via le système noradrénergique, pouvaient aussi moduler la mémoire à court terme. Effectivement, l'administration de 80 mg de propranolol a nui aux rappels des informations négatives de l'histoire non seulement une semaine après l'apprentissage, mais aussi cinq minutes après l'apprentissage. Ceci constitue une autre importante contribution de notre recherche au domaine étudiant les effets des émotions négatives sur les processus mnésiques.

Par la suite, pour la première fois chez l'humain, nous avons mesuré dans une même expérience les effets modulateurs des systèmes noradrénergique et corticostéroïde, activés suite à une situation stressante, sur la mémoire d'items non reliés au stresser (cf., l'**étude 2** retrouvée dans l'article 3, soumis au *Journal of*

Clinical Endocrinology and Metabolism). Cette méthodologie, rigoureusement définie et contrôlée, nous a permis de démontrer, d'une part, que bloquer les récepteurs β -adrénergiques n'a pas influencé la mémorisation de l'histoire neutre présentée à la suite du stress puisque l'administration de propranolol n'a eu aucun effet sur la mémoire des participants ayant reçu ce traitement. Par contre, inhiber l'activité du système corticostéroïde lors du stress a nui à l'apprentissage de l'histoire neutre présentée à la suite du stress. Nous avons donc confirmé les résultats de Beylin et Shors (2003), qui ont été les premiers à démontrer que l'ablation des glandes surrénales chez les rongeurs nuisait à l'apprentissage après un stress, alors que l'ablation de la médullosurrénale n'influence pas la mémorisation à la suite d'une situation stressante.

Fait intéressant, nos résultats suggèrent fortement que l'inhibition du système corticostéroïde a nui à la mémorisation de l'histoire neutre présentée après le stress via la sur-activation du système noradrénergique occasionnée. Les résultats de l'**étude 2** suggèrent donc que le système noradrénergique, tout comme le système corticostéroïde, peut être à la source des effets du stress sur la mémoire. En effet, nous avons observé que le rythme cardiaque a augmenté chez tous les groupes de participants, mais que cette augmentation du pouls était encore plus prononcée dans le groupe métyrapone (voir figure 2a de l'article 3). Un rythme cardiaque élevé était associé, dans l'**étude 2**, à de faibles taux de corticostéroïdes (voir figure 5 de l'article 3). Qui plus est, un rythme cardiaque élevé était associé à des troubles d'apprentissage et de consolidation en mémoire des informations (voir figures 4c et

4d de l'article 3), tels qu'observés précédemment chez l'humain par Mandler (1984), ainsi que par Wood et Hokanson (1965).

Quant aux résultats de l'**étude 2**, on en retient surtout qu'une interaction entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, plutôt que l'activité indépendante et parallèle de chacun de ces systèmes, semble être à la source des effets du stress sur la mémoire. Fait intéressant, tel qu'observé dans notre expérimentation, cette interaction entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde n'est pas unidirectionnelle (i.e., augmentation de l'activité des deux systèmes¹), il s'agit plutôt d'une dissociation composée d'une importante baisse de l'activité du système corticostéroïde jumelée à une sur-activation du système noradrénergique, ce qui semble avoir soutenu les effets du stress sur la mémoire.

Outre ces résultats de l'**étude 2**, qui laissent fortement supposer qu'une dissociation entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde puisse être à la source des effets du stress sur la mémoire, certains autres des résultats obtenus dans la présente thèse viennent aussi appuyer l'hypothèse selon laquelle des interactions entre ces deux systèmes pourraient effectivement être à la base des effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Dans l'expérience 2 de l'**étude 1** (article 2 rapporté dans *Behavioral Neuroscience*) ainsi que dans l'**étude 2** (article 3 soumis au *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*), l'administration de 80 mg de propranolol a augmenté significativement les taux de corticostéroïdes

¹ Dans la section *conclusion*, le concept « interaction unidirectionnelle » réfère à une activation des deux systèmes physiologiques qui va dans la même direction, i.e., réfère à une augmentation simultanée des systèmes noradrénergique et corticostéroïde.

salivaires, contrairement à l'administration d'un placebo (voir figure 1b de l'article 2 et figure 1 de l'article 3). D'autres études, effectuées aussi bien chez les rongeurs (Lewis et al., 1992) que chez l'humain (Williams et al., 1988; Benschop et al., 1996; Simeckova et al., 2000; Kizildere et al., 2003), ont aussi rapporté une hausse des taux de corticostéroïdes à la suite de l'administration d'un β -bloqueur, ce qui suggère que les effets d'un blocage du système noradrénergique sur la mémorisation d'informations en situation émotionnelle ou stressante puissent être dus, en partie, à une augmentation des taux de corticostéroïdes.

3.2 Interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde: des acquis et des pistes prometteuses de recherche

À la lumière de nos résultats, il est certainement possible d'envisager que des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, plutôt que l'activité propre à chacun de ces systèmes, soient en fait responsables de l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Chez l'humain, seules les études de Skosnik et collaborateurs (2000), ainsi que la nôtre (**étude 2**, rapportée dans l'article 3 soumis au *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*), ont observé, de façon spécifique, que des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde pouvaient moduler les processus cognitifs à la suite d'une situation perturbatrice. Skosnik et collaborateurs (2000) sont en fait les premiers à avoir démontré les effets, après un stress, d'une interaction entre l'activité du système noradrénergique et l'activité du système corticostéroïde sur les fonctions cognitives. Comme dans notre cas, ces auteurs rapportent les effets d'une dissociation entre les

systèmes noradrénergique et corticostéroïde sur les processus d'attention. En effet, ils ont démontré qu'un stresser, qui avait engendré une hausse de l'alpha-amylase (un corrélat de la noradrénaline) sans provoquer de changement au niveau de la sécrétion des corticostéroïdes, a nui aux capacités d'attention sélective (i.e., la capacité d'ignorer des informations non pertinentes) des sujets. Les résultats de Skosnik et collaborateurs (2000), tout comme les nôtres (cf. les résultats de l'étude 2, rapportés dans l'article 3), démontrent bien qu'une interaction entre l'activité des systèmes noradrénergique et corticostéroïde, même si elle n'est pas unidirectionnelle mais plutôt de l'ordre d'une dissociation, peut être à la source des effets du stress sur les fonctions cognitives chez l'humain.

Chez l'animal, par contre, plusieurs études se sont intéressées aux interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde et au rôle possible de ces interactions lors de la mémorisation en situation émotionnelle ou stressante. Fait intéressant, la très grande majorité de ces études stipulent que les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire reposent sur des interactions unidirectionnelles entre ces deux systèmes (Akirav et Richter-Levin, 1999, 2002; voir aussi les revues de littérature de Roozendaal, 2000, 2002, 2003; McGaugh, 2000; Kim et Diamond, 2002).

Une longue série de travaux expérimentaux effectués par Roozendaal et collaborateurs (voir Roozendaal, 2000, 2002, 2003; McGaugh, 2000; McGaugh et Roozendaal, 2002) a effectivement confirmé que des interactions unidirectionnelles entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde dans le noyau basolatéral de

l'amygdale sont fortement nécessaires, lors de situations émotives ou stressantes, à la consolidation des informations en mémoire dans le complexe hippocampique (e.g., hippocampe, cortex enthorinal, gyrus parahippocampique), entre autres (voir figure 1 de la présente section).

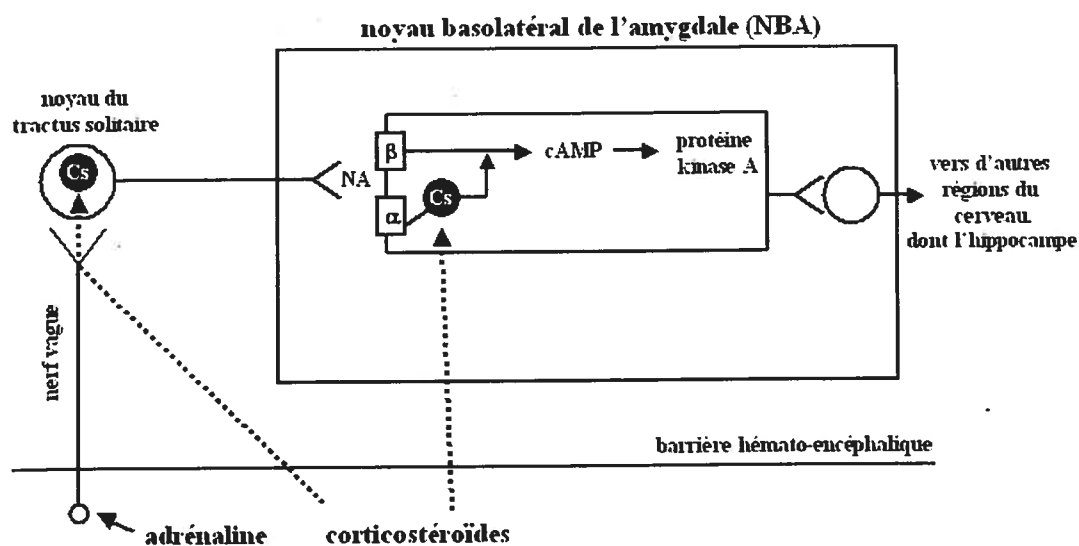


FIGURE 1. Schéma du modèle de Roozendaal (2002). Les systèmes noradrénergique et corticostéroïde interagissent au niveau du noyau basolatéral de l'amygdale (NBA) afin de soutenir les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Plus spécifiquement, ces interactions entre les deux systèmes influencent, à partir du NBA, les processus cellulaires (e.g., cAMP, protéine kinase A) responsables de la consolidation en mémoire des informations au niveau de l'hippocampe et d'autres régions du cerveau (e.g., le noyau caudé). Cs: corticostéroïdes, NA: noradrénaline centrale.

De fait, ces études ont démontré, par exemple, que pratiquer une lésion à l'amygdale ou administrer un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques directement dans l'amygdale avant l'apprentissage d'un conditionnement aversif bloque les effets d'optimisation mnésique normalement engendrés par l'injection, systémique ou directement dans l'hippocampe, d'un agoniste des récepteurs glucocorticoïdes. De la même manière, l'administration d'un antagoniste des récepteurs glucocorticoïdes

directement dans le noyau basolatéral de l'amygdale avant l'apprentissage d'un conditionnement aversif bloque les effets d'optimisation mnésique normalement engendrés par l'injection intracérébroventriculaire d'un agoniste des récepteurs β -adrénergiques.

Des études électrophysiologiques effectuées chez les rongeurs ont aussi permis de démontrer que des effets d'interaction unidirectionnelle entre l'amygdale et l'hippocampe modulent les processus mnésiques. Par exemple, stimuler, à l'aide d'une décharge électrique de haute fréquence, le noyau basolatéral de l'amygdale augmente la potentiation cellulaire à long terme (LTP; une forme de plasticité neuronale reconnue pour son implication dans la consolidation des informations en mémoire; Bliss et Collingridge, 1993) au niveau de l'hippocampe. En contrepartie, pratiquer une lésion au niveau de l'amygdale, ou bloquer les récepteurs β -adrénergiques de l'amygdale, nuit aux effets d'optimisation d'une stimulation électrique, administrée directement dans l'amygdale, sur la potentiation cellulaire à long terme de l'hippocampe (voir Kim et Diamond, 2002). Similairement, exposer des rongeurs à un stresser avant l'administration d'une décharge électrique de haute fréquence dans l'amygdale bloque, tel qu'évalué une heure plus tard, les effets d'optimisation induits par cette stimulation électrique sur la potentiation cellulaire à long-terme de l'hippocampe (Akirav et Richter-Levin, 1999, 2002; Kim et Diamond, 2002).

3.2.1 Un modèle de l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire: le modèle d'Akirav et Richter-Levin

Différents modèles théoriques ont été définis à partir des données animales afin d'expliquer comment les émotions négatives et le stress, via les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, pouvaient moduler les processus mnésiques (Metcalfé et Jacobs, 1998; Akirav et Richter-Levin, 1999, 2002; Kim et Diamond, 2002; Roozendaal, 2002). Les modèles d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), Roozendaal (2002) et de Kim et Diamond (2002) sont particulièrement intéressants parce qu'ils intègrent dans un seul et même cadre théorique les interactions entre l'activité du système noradrénergique et celle du système corticostéroïde, et l'impact de ces interactions sur les structures cérébrales soutenant la mémorisation lors des émotions négatives et du stress, i.e., l'amygdale et l'hippocampe. Plus précisément, ces modèles ont tenté de définir les mécanismes neuroendocriniens par lesquels les hormones, sécrétées lors des émotions négatives et du stress, pouvaient modifier le fonctionnement de l'amygdale et de l'hippocampe, et ainsi moduler les effets de ces deux états affectifs sur les processus mnésiques.

Ces trois modèles partent du principe que les émotions négatives et le stress influencent les processus mnésiques via des interactions unidirectionnelles entre la noradrénaline centrale et les corticostéroïdes (i.e., augmentation de l'activité des deux systèmes) au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe, puisque ces deux structures détiennent des récepteurs α - et β - adrénergiques et des récepteurs glucocorticoïdes de type I et, surtout, de type II. Plus spécifiquement, selon ces trois modèles, les

interactions unidirectionnelles entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde amènent l'amygdale à influencer le fonctionnement cellulaire d'autres régions du cerveau, et plus particulièrement de l'hippocampe, ce qui influence la consolidation en mémoire des informations apprises lors des émotions négatives et du stress. L'amygdale réussit à moduler aisément l'hippocampe puisque des fibres nerveuses relient le noyau basolatéral amygdalien directement à la région CA₁ de l'hippocampe et, indirectement, via le cortex enthorinal, à plusieurs régions de l'hippocampe (Kim et Diamond, 2002).

Bien que chacun de ces trois modèles présente un cadre théorique stimulant pour expliquer les effets des émotions négatives et du stress sur les processus mnésiques soutenus par l'hippocampe, le modèle défini par Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) nous semble le plus approprié pour décrire les effets modulateurs des émotions négatives et du stress sur la mémoire. En effet, alors que Roozendaal (2000, 2002, 2003) tente d'expliquer les mécanismes neuroendocriniens par lesquels les émotions négatives optimisent la mémoire, et que Kim et Diamond (2002) proposent un modèle expliquant les mécanismes neuropsychéoendocriniens par lesquels le stress nuit à la mémoire, Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) sont les seuls à suggérer un cadre théorique en mesure d'expliquer comment les émotions négatives et le stress, via les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, parviennent tous deux à optimiser, dans certaines circonstances, et à nuire dans d'autres circonstances, à la mémorisation d'informations.

À la suite d'expérimentations effectuées chez les rongeurs, Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) ont suggéré que les effets positifs et négatifs des émotions aversives et du stress sur la mémoire sont dus au fait que l'amygdale influence l'hippocampe en deux différentes phases définies dans le temps. Ainsi, lorsqu'une situation émotive ou stressante est vécue, la sécrétion de la noradrénaline centrale et des corticostéroïdes augmente et ces neuromodulateurs rejoignent le noyau basolatéral de l'amygdale. Cette dernière entre alors immédiatement dans sa première phase, de courte durée. À ce stade, la noradrénaline centrale et les corticostéroïdes amènent l'amygdale à augmenter la potentiation cellulaire à long terme de l'hippocampe, ce qui optimise la mémorisation des informations qui ont stimulé l'amygdale, i.e., les informations à valence émotive négative ou stressante (cf. Maheu et Lupien, 2003). La deuxième phase se développe plus lentement et ses effets durent plus longtemps. À ce stade, les taux élevés de noradrénaline centrale et de corticostéroïdes amènent l'amygdale à inhiber la potentiation cellulaire à long terme de l'hippocampe, ce qui nuit à la mémorisation d'informations supplémentaires.

Ainsi, d'après ce modèle, les hormones du stress (noradrénaline centrale et corticostéroïdes), l'amygdale et l'hippocampe, dans un premier temps, optimisent l'identification, l'apprentissage et la consolidation en mémoire des stimuli saillants qui ont créé les émotions négatives et le stress. Dans un deuxième temps, les hormones du stress (noradrénaline centrale et corticostéroïdes), l'amygdale et l'hippocampe bloquent l'encodage d'informations supplémentaires, non reliées à la source des émotions négatives et du stress. Tel que mentionné, ce modèle tient donc parfaitement compte des effets à la fois positifs et négatifs que les émotions négatives

et le stress peuvent avoir sur la mémoire. De plus, ce modèle nous semble très pertinent du fait que le comportement cognitif qu'il suggère lors des émotions négatives et du stress permet à un individu de mémoriser les sources de danger sans que des informations sans importance viennent interrompre l'apprentissage et la consolidation en mémoire des informations nécessaires à son bien-être. D'un point de vue évolutionniste, une telle stratégie cognitive est tout à fait adaptée puisqu'elle assure la survie d'un individu.

Le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) permet aussi de corroborer une hypothèse récente, suggérée par Sapolsky et collaborateurs (2000), selon laquelle les corticostéroïdes ont des effets permissifs sur la mémoire, i.e., qu'ils facilitent les fonctions mnésiques, durant les premiers instants d'une confrontation avec un stimulus aversif ou stressant. Éventuellement, par contre, les niveaux élevés de corticostéroïdes suppriment les effets d'optimisation des glucocorticoïdes et engendrent plutôt des difficultés de mémorisation. Tout comme d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), Sapolsky et collaborateurs (2000) suggèrent que les effets permissifs des corticostéroïdes permettent à un individu d'optimiser son souvenir des stimuli aversifs ou stressants afin de se prémunir, dans l'avenir, contre de tels dangers.

Cependant, le cadre théorique suggéré par Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) complète de façon importante l'hypothèse proposée par Sapolsky et collaborateurs (2000) puisqu'il suggère que le système noradrénergique peut, lui aussi, exercer dans un premier temps des effets permissifs et, dans un deuxième

temps, des effets de suppression sur la mémoire (ces effets du système noradrénergique, selon le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), seraient fort probablement obtenus via une interaction unidirectionnelle avec le système corticostéroïde). Une telle suggestion vient appuyer les données obtenues dans l'**étude 2** (voir figures 4c et 4d de l'article 3), où nous avons démontré qu'une activation élevée du système noradrénergique (rythme cardiaque élevé) était associée à des troubles de mémoire pour des informations non reliées à la source de stress (le contexte expérimental de notre étude correspondrait donc à la phase deux du modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002)). Notons toutefois que, contrairement au modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), nous avons observé dans l'**étude 2** non pas une interaction unidirectionnelle entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, mais plutôt une dissociation entre l'activité de ces deux systèmes (cf. article 3).

Enfin, le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) soulève un dernier point important en ce qu'il suggère, tout comme nous l'avions proposé (cf. article 1, i.e., Maheu et Lupien, 2003), que la nature du matériel à mémoriser, i.e., mémoriser les stimuli qui ont créé les émotions négatives ou le stress *vs* mémoriser des stimuli suite à une situation émotive ou stressante, qui ne sont pas reliés à la source de stress, est un facteur important à considérer. De fait, la nature des stimuli mémorisés semble moduler de façon importante l'impact des émotions négatives et du stress sur la mémoire.

3.2.2 Le modèle d'Akirav et Richter-Levin et la recherche chez l'humain

Bien que davantage de travaux devront venir corroborer le modèle proposé par Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), plusieurs aspects de ce cadre théorique, comme nous venons de l'exposer, font en sorte que ce modèle nous apparaît tout à fait pertinent pour expliquer les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire. Mais ce modèle théorique, défini à partir de données animales, est-il aisément applicable chez l'humain? Certaines des données récoltées par les études humaines pourraient certainement s'expliquer en fonction de ce cadre théorique comme, par exemple, le fait qu'un individu retienne mieux les images traumatisantes que les images neutres, et que l'administration d'un agoniste ou d'un antagoniste des récepteurs noradrénergiques ou corticostéroïdes module la mémorisation des items perturbateurs. En effet, selon le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), la mémorisation d'items traumatisants via le complexe amygdalo-hippocampique (phase 1 du modèle) est favorisée au détriment des items neutres non reliés à la source de l'émotion négative ou du stress (phase 2 du modèle), et la mémorisation des items traumatisants nécessite l'apport des systèmes noradrénergique et corticostéroïde.

De la même manière, ce modèle suggère une explication tout à fait logique pour justifier que les émotions négatives et le stress nuisent à la mémorisation d'informations présentées à la suite d'une confrontation avec un agent perturbateur (phase 2 du modèle). De fait, l'apprentissage d'informations supplémentaires est diminué par l'activation des systèmes noradrénergique et corticostéroïde au niveau du

complexe amygdalo-hippocampique afin de permettre aux stimuli qui ont généré les émotions négatives et le stress d'être mieux encodés.

Enfin, ce modèle théorique offre aussi des voies d'explication intéressantes afin de comprendre pourquoi la mémoire d'événements traumatisants, comme se souvenir de l'agression dont on a été victime, est souvent constituée de faux souvenirs, ce qui pose un problème évident dans un contexte légal. En se fiant au modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), on pourrait alors suggérer que l'événement traumatisant (i.e., l'agression) a bien été mémorisé, mais que les circonstances l'entourant (informations qui ne sont pas directement reliées à l'acte de l'agression, comme la description des lieux, les vêtements portés par l'agresseur, etc.) n'ont pas été bien encodées. En essayant de se souvenir de l'ensemble des circonstances de l'agression, il est fort possible qu'un individu invente certains détails à propos de son souvenir.

Clairement, le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) semble expliquer certains des résultats rapportés par les études humaines. Cependant, avant de conclure que ce modèle est parfaitement transférable chez l'humain, trois points importants devront, à notre avis, être étudiés davantage. Il serait effectivement important de déterminer, chez l'humain, i) si les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire sont systématiquement soutenus par des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, ii) dans l'éventualité où des interactions soutiennent systématiquement les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire, si ces interactions sont unidirectionnelles ou s'il s'agit d'une dissociation,

iii) si les émotions négatives et le stress, via le complexe amygdalo-hippocampique, modulent la mémoire en deux différentes phases définies dans le temps, tel que postulé par le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002).

Ainsi, peu d'efforts ont été déployés chez l'humain afin de déterminer, en fonction d'une méthodologie adéquate, si les émotions négatives et le stress modulent systématiquement la mémoire humaine via une interaction entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde. En effet, bien que nos résultats suggèrent que des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde pourraient être à la source des effets des émotions négatives sur la mémoire (cf. **étude 1**, article 2 publié dans *Behavioral Neuroscience*), la méthodologie que nous avons employée dans l'**étude 1** n'a pas permis de mesurer spécifiquement la présence d'interactions entre ces deux systèmes. Pour identifier et mesurer de telles interactions, il serait préférable d'employer une méthodologie qui permettrait de moduler ces deux systèmes en même temps, chez les mêmes participants. Par exemple, l'administration d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques jumelée à celle d'un agoniste des récepteurs glucocorticoïdes lors de la mémorisation d'informations émotives, ou bien l'administration d'un antagoniste des récepteurs glucocorticoïdes jumelée à celle d'un agoniste des récepteurs β -adrénergiques lors de la mémorisation d'items émotifs, permettrait de déterminer plus spécifiquement si des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde régissent la mémoire émotive chez l'humain.

De la même manière, seules les études de Skosnik et collaborateurs (2000), ainsi que la nôtre (**étude 2**, article 3 soumis au *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*), se sont intéressées aux effets d'interaction entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde en tant que modulateurs de l'impact du stress sur les fonctions cognitives. Nécessairement, d'autres études mesurant les effets combinés de ces deux systèmes sur la mémoire, et utilisant, tout comme Skosnik et collaborateurs (2000) et Maheu et collaborateurs (soumis), une méthodologie qui permettrait de mesurer l'activation de ces deux systèmes en même temps, chez les mêmes sujets, devront être effectuées afin d'aider davantage à la compréhension des mécanismes neuropsychéoendocriniens par lesquels le stress influence la mémoire humaine.

Deuxièmement, pour que le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) soit transposable chez l'humain, il faudra qu'il puisse être en mesure d'intégrer à son cadre théorique des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde qui prennent la forme d'une dissociation. En effet, l'étude de Skosnik et collaborateurs (2000), tout comme la nôtre (**étude 2**, article 3 soumis au *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*), rapporte qu'une dissociation entre l'activité du système noradrénergique et celle du système corticostéroïde soutient les effets d'une situation perturbatrice sur les fonctions cognitives. Seule la réalisation de futures études mesurant l'impact sur la mémoire des interactions entre les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, activés lors des émotions négatives et du stress, pourront i) déterminer si la présence de telles dissociations est systématique ou non, ii) déterminer les circonstances de l'apparition de telles dissociations, advenant que

leur présence ne soit pas systématique et iii) aider à l'intégration, dans le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002), de telles dissociations advenant que leur présence soit systématique.

Troisièmement, nous pensons qu'il serait aussi important de déterminer si, chez l'humain, les émotions négatives et le stress, via le complexe amygdalo-hippocampique, modulent la mémoire en deux différentes phases définies dans le temps, tel que postulé par le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002). Pour ce faire, il faudrait développer un protocole méthodologique au cours duquel, par exemple, des individus seraient soumis à une expérience perturbatrice et stressante, comme faire un discours public, avant d'être soumis à l'apprentissage d'une liste de mots neutres. Au moment du rappel, on demanderait aux participants non seulement de se souvenir de la liste de mots apprise suite à l'événement perturbateur, mais aussi de se souvenir du contenu de leur discours. On serait alors en mesure de déterminer si l'apprentissage de l'événement stressant est meilleur que l'apprentissage d'items non reliés à la source d'émotions négatives et de stress. De plus, mesurer l'activité des systèmes noradrénergique et corticostéroïde lors d'une telle expérimentation permettrait de déterminer si l'activité de ces systèmes est associée à la performance mnésique. Cette démarche scientifique nous amènerait à comprendre davantage les mécanismes neuropsychoenocrinien par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire humaine, et pourrait aussi nous fournir des indices quant à la pertinence d'avoir recours, pour expliquer les effets des émotions négatives et du stress sur la mémoire humaine, au modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002).

Mentionnons qu'il serait intéressant, afin d'étudier en profondeur l'application du modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) chez l'humain, de déterminer plus spécifiquement quels sont les mécanismes neurobiologiques précis par lesquels les émotions négatives et le stress modulent la mémoire, comme par exemple, quels sont les mécanismes neurobiologiques (e.g., la potentiation cellulaire à long terme) via lesquels l'amygdale influence le fonctionnement cellulaire hippocampique. Bien que ces questions sur les mécanismes neurobiologiques soient fort pertinentes et importantes, les techniques expérimentales utilisées pour répondre à de telles questions chez l'animal sont invasives (ouverture du crâne, prélèvement de tissus cérébraux, implantation d'électrodes, etc.) et ne pourraient, évidemment, être appliquées chez l'humain. Peut être que le développement de futures méthodologies expérimentales nous permettra, un jour, d'étudier de telles questions chez l'humain.

Enfin, le modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) devra être étudié aussi bien auprès d'une population masculine qu'auprès d'une population féminine car le genre des participants constituant les échantillons expérimentaux influence de façon importante les résultats des études portant sur les mécanismes neuropsychoenvironnementaux par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire. En effet, les résultats obtenus auprès de la population masculine ne sont pas généralisables à la population féminine, et vice versa (voir Cahill, 2003; Maheu et Lupien, 2003; Wolf et al., 2001). Les résultats obtenus dans l'**étude 1** (article 2 publié dans *Behavioral Neuroscience*), à la suite de l'administration de 40 mg de propranolol à une population entièrement masculine, le démontrent bien. D'ailleurs, il

est important d'insister sur le fait que les résultats de la présente thèse ne peuvent s'appliquer qu'à la population masculine.

Connaissant les interactions existant entre les hormones sexuelles (œstrogène et progestérone) et les systèmes noradrénergique et corticostéroïde, il n'est donc pas surprenant de constater que les émotions négatives et le stress influencent la mémoire chez les femmes de façon très différente que chez les hommes (voir Cahill, 2003 et Wolf et al., 2001). Seules de futures études effectuées auprès de la population féminine seront en mesure de déterminer si, dans cette population, l'hypothèse de la spécificité est valide ou non, et si l'application du modèle d'Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) est possible.

3.3 Émotions négatives, stress et mémoire: perspectives expérimentales

3.3.1 Émotions négatives, stress et mémoire: rôle de la dopamine

Afin de développer encore davantage notre expertise des mécanismes neuropsychéoendocriniens par lesquels les émotions négatives et le stress influencent la mémoire, un intérêt particulier devrait être accordé, dans les futurs travaux de recherche, aux autres neurohormones sécrétées lors de ces états affectifs. En effet, il n'y a pas que les hormones de la médullosurrénale, la noradrénaline centrale ou les corticostéroïdes qui sont sécrétés lors des émotions négatives ou du stress. Une expérience traumatisante ou stressante engendre aussi, par exemple, une augmentation des taux sanguins de dopamine, une neurohormone de la famille des catécholamines sécrétée par les neurones dopaminergiques A8, A9 et A10, lesquels se trouvent dans l'aire tegmentale ventrale et dans la substance noire (*substantia*

nigra pars compacta) du mésencéphale (Fallon, 1988; Missale et al., 1998). La dopamine ainsi libérée rejoint les noyaux dopaminergiques du cortex préfrontal et du lobe limbique (plus particulièrement, les noyaux accumbens et le noyau central de l'amygdale), deux structures cérébrales reconnues pour leur implication au niveau des processus mnésiques (Deutch et al., 1988; Fallon, 1988; Arnsten, 2000).

Des études effectuées chez les rongeurs et les singes ont d'ailleurs démontré qu'une hausse des taux de dopamine, à la suite d'une expérience émotive ou d'un stress, modulait la mémoire en fonction d'une courbe en U inversé (Arnsten, 2000; Arnsten, 1998; Williams et Goldman-Rakic, 1995; Salamone, 1994; Blackburn et al., 1992). Il a aussi été démontré chez les animaux que la dopamine joue un rôle important lors de l'apprentissage d'un conditionnement appétitif. En effet, une hausse des taux de dopamine au niveau des noyaux accumbens lors d'un conditionnement positif facilite la consolidation de ce conditionnement, alors que l'injection d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques dans les noyaux accumbens avant l'apprentissage d'un conditionnement appétitif nuit à la mémorisation de cet apprentissage (Salamone, 1994; Blackburn et al., 1992).

Jusqu'à ce jour, nous ne possédons que très peu d'informations à propos des effets de la dopamine, sécrétée lors d'une expérience traumatisante ou d'un stress, sur les processus mnésiques chez l'humain. De la même manière, l'implication de la dopamine lors de la mémorisation d'événements positifs, chez l'humain, reste à être démontrée. Au cours des dernières années, par contre, des chercheurs ont développé un modèle théorique, maintenant en cours d'étude, qui définit plus précisément le rôle

de la dopamine lors de l'apprentissage et de la consolidation en mémoire d'événements positifs chez l'humain (Ashby et al., 1999; Isen dans Lewis et Haviland-Jones, 2000).

L'analyse des relations entre stress, émotions, dopamine et mémoire est une voie de recherche en plein développement qui mérite d'être étudiée davantage afin d'améliorer nos connaissances des mécanismes neuropsychocroendocriniens par lesquels les émotions et le stress modulent la mémoire. Éventuellement, il sera important de se questionner sur les trois points suivant: i) est-ce que les systèmes noradrénergique, corticostéroïde et dopaminergique interagissent ensemble lorsqu'ils sont activés simultanément lors de situations émotionnelles (positives ou négatives) ou stressantes, ii) est-ce que de telles interactions entre ces trois systèmes soutiennent les effets des émotions (positives ou négatives) et du stress sur la mémoire, et iii) quelle place occuperait le système dopaminergique dans un modèle théorique du type Akirav et Richter-Levin (1999, 2002) advenant que la dopamine interagisse avec les systèmes noradrénergique et corticostéroïde afin de soutenir les effets des émotions et du stress sur la mémoire humaine.

3.3.2 Une percée scientifique majeure: l'influence des interactions gènes-environnement sur la réactivité endocrinienne et cognitive au stress

Au cours de la dernière décennie, des laboratoires se sont intéressés aux facteurs environnementaux (milieu familial) et génétiques qui modulent la réponse au stress des individus puisque ces facteurs pourraient aussi être à la source des effets des émotions et du stress sur la mémoire. En effet, plusieurs études effectuées chez

l'animal, comme chez l'humain, rapportent que certains individus sont plus sensibles que d'autres aux effets récurrents des émotions et du stress sur l'organisme, et démontrent une hyper-réactivité de l'axe HHS (i.e., une hypersécrétion de CRF, d'ACTH et de corticostéroïdes) lorsqu'ils sont confrontés régulièrement à des stressseurs, ce qui est susceptible s'engendrer, à long terme, des troubles somatiques et cognitifs (Meaney, 2001; Chrousos et Gold, 1998; Lupien et McEwen, 1997). Le milieu familial dans lequel un individu a grandi, ainsi que la structure génétique d'un individu, sont des facteurs qui influencent la vulnérabilité au stress.

3.3.2.1 La vulnérabilité au stress: l'influence de l'environnement

La vulnérabilité d'un individu au stress est fortement modulée par sa capacité de gérer efficacement les situations stressantes, une habileté influencée par le milieu familial dans lequel il vit (e.g., support de sa famille, tensions au sein de la famille; Meaney, 2001; Felitti et al., 1998). Par exemple, on a observé, chez les animaux comme chez l'humain, que le stress vécu par la mère amène celle-ci à entretenir des relations froides et distantes avec ses rejetons. Les enfants élevés dans un milieu familial stressant, par des mères peu attentives à leurs besoins, ont de la difficulté à gérer le stress et démontrent une hyper-réactivité de l'axe HHS lorsqu'ils sont confrontés à des stressseurs dans leur quotidien (Meaney, 2001; Essex et al., 2002; Gold et al., National Institutes of Health, USA, résultats non publiés).


Dans la même veine, Lupien et collaborateurs (2000, 2001) ont démontré que des enfants âgés de 6 à 10 ans issus de familles à statut socio-économique bas présentaient un niveau basal de corticostéroïdes (i.e., taux de corticostéroïdes en temps

de non-stress) plus élevé que des enfants du même âge issus de familles à statut socio-économique élevé. Fait intéressant, ces auteurs ont rapporté que les niveaux de stress et de dépression vécus par les parents de familles à statut socio-économique bas étaient plus élevés que ceux vécus par les familles à statut socio-économique élevé.

Ces résultats ne sont que quelques exemples d'une longue série de travaux scientifiques qui démontrent que le stress vécu dans le milieu familial, causé, par exemple, par des problèmes financiers ou par des relations parents-enfants tendues, peut moduler le fonctionnement basal, ainsi que la réactivité au stress, de l'axe HHS (voir Meaney, 2001; Gunnar et Donzella, 2002 ; Hertzman, 1999). Des modifications au niveau des composantes de l'axe HHS peuvent, à long terme, devenir menaçantes pour la santé d'un individu puisqu'une hyper-activité de l'axe HHS et des taux chroniquement élevés de corticostéroïdes sont associés à l'apparition, entre autres, de troubles cardio-vasculaires, de troubles d'obésité, de troubles dépressifs et de troubles au niveau des fonctions cognitives.

3.3.2.2 La vulnérabilité au stress: les interactions gènes-environnement


Récemment, des études effectuées chez les rongeurs ont démontré qu'un milieu de vie stressant et des soins maternels déficients altèrent l'expression des gènes qui régularisent la réponse endocrine (réactivité de l'axe HHS), comportementale et cognitive au stress des rejetons (Meaney, 2001). Puisque les récepteurs glucocorticoïdes de type II régularisent la majorité des effets des corticostéroïdes sur les tissus-cibles, des altérations au niveau des gènes soutenant les récepteurs glucocorticoïdes de type II pourraient modifier la sensibilité des tissus aux



corticostéroïdes et expliquer, en partie, les différences inter-individuelles observées au niveau de la vulnérabilité au stress chez l'humain (de Kloet et al., 2002).

Dans la dernière année, une étude effectuée auprès de jeunes adultes a démontré que des individus présentant une modification génétique des récepteurs glucocorticostéroïdes de type II avaient une réponse endocrinienne au stress très différente des individus ne présentant pas de polymorphismes au niveau des gènes soutenant leurs récepteurs glucocorticoïdes de type II (Wüst et al., 2003). Ainsi, contrairement aux participants du groupe contrôle, les participants présentant un polymorphisme sur l'allèle N363S ont sécrété des taux d'ACTH et de corticostéroïdes plus élevés à la suite du stress, alors que les participants chez qui on a observé un polymorphisme sur l'allèle Bc/I (génotype GG) ont présenté des taux d'ACTH et de corticostéroïdes beaucoup plus bas que ceux observés chez les sujets du groupe contrôle (Wüst et al., 2003).

Puisque les polymorphismes détectés au niveau des gènes soutenant les récepteurs glucocorticoïdes de type II modulent la réactivité de l'axe HHS au stress, il serait fort possible que ces polymorphismes puissent aussi moduler les effets des émotions et du stress sur la mémoire. Jusqu'à ce jour, l'influence des polymorphismes détectés au niveau des récepteurs glucocorticoïdes de type II sur les mécanismes neuropsychéoendocriniens par lesquels les émotions et le stress modulent la mémoire n'a jamais été étudiée chez l'humain.



Les effets de l'environnement (e.g., un milieu familial stressant) sur la structure génétique constituent donc une voie très importante de recherche puisque l'étude de ces interactions gènes-environnement pourra permettre i) de développer davantage nos connaissances sur les différents polymorphismes retrouvés sur les gènes soutenant les récepteurs glucocorticoïdes de type II, ainsi que sur ceux retrouvés sur les gènes soutenant les récepteurs des autres hormones du stress (e.g., récepteurs noradrénergiques, dopaminergiques), et ii) d'offrir de nouvelles pistes de solution afin d'expliquer pourquoi certains individus développent des troubles mnésiques lorsqu'ils sont confrontés quotidiennement à des situations émotives et stressantes. Enfin, puisque des interactions entre les hormones du stress semblent soutenir les effets des émotions et du stress sur la mémoire, les chercheurs devront, éventuellement, se questionner sur l'influence que peuvent avoir les relations gènes-environnement sur les interactions entre les systèmes endocriniens (systèmes noradrénergique, corticostéroïde et peut-être même dopaminergique) lors de la mémorisation en situation émotionnelle ou stressante.



CHAPITRE 4: RÉFÉRENCES



RÉFÉRENCES

- Abercrombie, H.C., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Rosenkranz, M.A., & Davidson, R.J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally-laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, *117*, 505-516.
- Akirav, I., & Richter-Levin, G. (1999). Biphasic modulation of hippocampal plasticity by behavioral stress and basolateral amygdala stimulation in the rat. *Journal of Neuroscience*, *19*, 10530-10535.
- Akirav, I., & Richter-Levin, G. (2002). Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. *Journal of Neuroscience*, *22*, 9912-9921.
- Altshuler, S.M., Bao, X., Bierger, D., Hopkins, D.A., & Miselis, R.R. (1989). Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: Sensory ganglia and nuclei of the solitary tract and spinal trigeminal tracts. *Journal of Comparative Neurology*, *283*, 248-268.
- Arnsten, A.F.T. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, *2*, 436-447.
- Arnsten, A.F.T. (2000). Through the looking glass: Differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plasticity*, *7*, 133-146.

- Ashby, F.G., Isen, A., M., & Turken, U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, *106*, 529-550.
- Bacon, S.J. (1974). Arousal and the range of cue utilization. *Journal of Experimental Psychology*, *102*, 81-87.
- Benschop, R.J., Jacobs, R., Sommer, B., Schürmeyer, T.H., Raab, H.R., Schmidt, R.E., & Schedlowski, M. (1996). Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by β -blockade or benzodiazepines. *FASEB*, *10*, 517-524.
- Beylin, A.V., & Shors, T.J. (1998). Stress enhances excitatory trace eyeblink conditioning and opposes acquisition of inhibitory conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *112*, 1327-1338.
- Beylin, A.V., & Shors, T.J. (2003). Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. *Hormones and Behavior*, *43*, 124-131.
- Blackburn, J.R., Pfaus, J.G., & Phillips, A.G. (1992). Dopamine functions in appetitive and aversive defensive behaviors. *Progress in Neurobiology*, *39*, 247-279.

- Blaney, P.H. (1986). Affect and memory: A review. *Psychological Bulletin*, 99, 229-246.
- Bliss, T.V.P., & Collingridge, G.L. (1993 January 7). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- Bower, G.H. (1981). Mood and memory. *American Psychologist*, 36, 129-148.
- Bower, G.H. (1992). How might emotions affect learning ?, In S.A. Christianson (ed.), *The Handbook of Emotion and Memory: Research and Theory*. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Bower, G.H., Monteiro, K.P., & Gilligan, S.G. (1978). Emotional mood as a context of learning and recall. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 17, 573-585.
- Bower, G.H., Gilligan, S.G., & Monteiro, K.P. (1981). Selectivity of learning caused by affective states. *Journal of Experimental Psychology: General*, 110, 451-473.
- Buchanan, T.W., & Lovallo, W.R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 307-317.

Cahill, L. (2000). Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. *Progress in Brain Research*, 126, 29-37.

Cahill, L. (2003). Sex-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. *Annals of the New York Academy of Science*, 985, 163-173.

Cahill, L., & McGaugh, J.L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in the Neurosciences*, 21, 294-299.

Cahill, L., Pham, C.A., & Setlow, B. (2000). Impaired memory consolidation in rats produced with β -adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74, 259-266.

Cahill, L., Gorski, L., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning and Memory*, 10, 270-274.

Cannon, W.B. (1928). The mechanism of emotional disturbance of bodily functions. *The New England Journal of Medicine*, 198, 877-884.

- Christianson, S.A. (1992). Emotional stress and eyewitness memory: A critical review. *Psychological Bulletin*, 112, 284-309.
- Christianson, S.A., & Loftus, E.F. (1987). Memory for traumatic events. *Applied Cognitive Psychology*, 1, 225-239.
- Christianson, S.A., & Loftus, E.F. (1991). Remembering emotional events: The fate of detailed information. *Cognition and Emotion*, 5, 81-108.
- Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1998). A healthy body in a healthy mind-and vice versa- The damaging power of “uncontrollable” stress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1842-1845.
- Ciriello, J. (1983). Brainstem projections of aortic baroreceptor afferent fibers in the rat. *Neuroscience Letters*, 36, 37-42.
- Clark, L.D., Bauer, W., & Cobb, S. (1952). Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *The New England Journal of Medicine*, 246, 205-217.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E., & Roth, R.H. (1996). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. Oxford: Oxford University Press.

- Cordero, M.I., Kruyt, N.D., Merino, J., & Sandi, C. (2002). Glucocorticoid involvement in memory formation in a rat model for traumatic memory. *Stress, 5*, 73-79.
- Craik, F.I.M., & Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 11*, 671-684.
- Davis, H.P., & Squire, L.R. (1984). Protein synthesis and memory: A review. *Psychological Bulletin, 96*, 518-559.
- de Kloet, E.R., Oitzl, M.S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neuroscience, 22*, 422-426.
- de Kloet, E.R., Grootendorst, J., Karssen, A.M., & Oitzl, M.S. (2002). Gene X environment interactions and cognitive performance: Animal studies on the role of corticosterone. *Neurobiology of Learning and Memory, 78*, 570-577.
- Denny, E.B., & Hunt, R.R. (1992). Affective valence and memory in depression: Dissociation of recall and fragment completion. *Journal of Abnormal Psychology, 101*, 575-580.

- de Quervain, D.J.F., Roozendaal, B., & McGaugh, J.L. (1998 August 20). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, *394*, 787-790.
- Deutch, A.Y., Goldstein, M., Baldino, F.Jr., & Roth, R.H. (1988). Telencephalic projections of the A8 dopamine cell group. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *537*, 27-50.
- Diamond, D.M., Bennett, M.C., Fleshner, M. & Rose, G.M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, *2*, 421-430.
- Diamond, D.M., Fleshner, M., & Rose, G.M. (1994). Psychological stress repeatedly blocks hippocampal primed burst potentiation in behaving rats. *Behavioral Brain Research*, *62*, 1-9.
- Diamond, D.M., Park, C.R., Heman, K.L., & Rose, G.M. (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, *9*, 542-552.
- Easterbrook, J.A. (1959). The effect of emotion on cue utilization and the organization of behavior. *Psychological Review*, *66*, 183-201.

- Essex, M.J., Klein, M.H., Cho, E., & Kalin, N.H. (2002). Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: Effects on cortisol and behavior. *Biological Psychiatry*, *52*, 776-784.
- Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M. Feuring, M., & Wehling, M. (2000). Multiple actions of steroid hormones- A focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacological Reviews*, *52*, 513-555.
- Fallon, J.H. (1988). Topographic organization of ascending dopaminergic projections. *Annals of the New York Academy Sciences*, *537*, 1-9.
- Felitti, V.J., Anda, R.F., Nordenberg, D., Williamson, D.F., Spitz, A.M., & al. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *American Journal of Preventive Medicine*, *14*, 245-258.
- Flood, J.F., Vidal, D., Bennett, E.L., Orme, A.E., Vasquez, M.E., & Jarvik, M.E. (1978). Memory facilitating and anti-amnestic effects of corticosteroids. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *8*, 81-87.
- Foy, M.R., Stanton, M.E., Levine, S., & Thompson, R.F. (1987). Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, *48*, 138-149.

- Galvez, R., Mesches, M.H., & McGaugh, J.L. (1996). Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66, 253-257.
- Garcia, R., Musleh, W., Tocco, G., Thompson, R.F., & Baudry, M. (1997). Time-dependent blockade of STP and LTP in hippocampal slices following acute stress in mice. *Neuroscience Letters*, 233, 41-44.
- Gibbs, M.E., & Summers, R.J. (2002). Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. *Progress in Neurobiology*, 67, 345-391.
- Gold, P.E., & McGaugh, J.L. (1975). A single-trace, two process view of memory storage processes, In D. Deutsch and J.A. Deutsch (eds.), *Short-term memory*. Academic Press.
- Gold, P.E., & van Buskirk, R.B. (1975). Enhancement of time-dependent memory processes with post-trial epinephrine injections. *Behavioral Biology*, 13, 145-153.
- Gold, P.E., & van Buskirk, R.B. (1978). Effects of α - and β -adrenergic receptor antagonists on post-trial epinephrine modulation of memory: Relationship to post-training brain norepinephrine concentrations. *Behavioral Biology*, 24, 168-184.

- Gunnar, M.R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, *27*, 199-220.
- Hertzman, C. (1999). The biological embedding of early experience and its effects on health in adulthood. *Annals of the New York Academy of Science*, *896*, 85-95.
- Heuer, F., & Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: The accuracy of remembered minutiae. *Memory and Cognition*, *18*, 496-506.
- Hockey, R. (1979). Stress and the cognitive components of skilled performance, In V. Hamilton & D.M. Waburton (eds.), *Human Stress and Cognition: An Information Processing Approach*. Wiley.
- Ikegami, T. (1986). The role of affect in person memory: The influence of positive and negative affect upon recognition memory. *Japanese Psychological Research*, *28*, 154-159.
- Isen, A. M. (1984). Toward understanding the role of affect in cognition., In R.S. Wyer, Jr & T.K. Srull (eds.), *Hanbook of Social Cognition*, vol. 3. Lawrence Erlbaumm Assoicates, Publishers.
- Isen, A.M. (1987). Positive affect, cognitive processes, and social behavior. *Advances in Experimental Social Psychology*, *20*, 203-253.

- Isen, A.M. (2000). Positive affect and decision making, In M. Lewis & J.M. Haviland-Jones (eds.), *Handbook of Emotions*, 2nd ed. Guilford Press.
- Kandel, E.R. (2002 November 2). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030-1038.
- Kenealy, P.M. (1997). Mood-state-dependent retrieval: The effects of induced mood on memory reconsidered. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 50A, 290-317.
- Kerr, D.S., Huggett, A.M., & Abraham, W.C. (1994). Modulation of hippocampal long-term potentiation and long-term depression by corticosteroid receptor activation. *Psychobiology*, 22, 123-133.
- Kety, S.S. (1970). The biogenic amines in the central nervous system: Their possible roles in arousal, emotion, and learning, In F.O. Schmitt (ed.), *The Neurosciences: Second Study Program*. Rockefeller University Press.
- Kim, J.J., & Diamond, D.M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews*, 3, 453-462.

Kim, J.J., Lee, H.J., Han, J.S., & Packard, M.G. (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *Journal of Neuroscience*, 21, 5222-5228.

Kirouac, G. (1992). *Les Émotions*. Presses de l'Université du Québec.

Kirschbaum, C., Pirke, K.M., & Hellhammer, D.H. (1993). The Trier Social Stress Test - A tool for investigating psychobiological stress response in a laboratory setting. *Neuropsychology*, 28, 76-81.

Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M. Wippich, W., Pirke, K.M., & Hellhammer, D.H. (1996). Stress and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58, 1475-1483.

Kizildere, S., Glück, T., Zietz, B., Schölmerich, J., & Straub, R.H. (2003). During a corticotropin-releasing hormone test in healthy subjects, administration of a beta-adrenergic antagonist induced secretion of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate and inhibited secretion of ACTH. *European Journal of Endocrinology*, 148, 45-53.

Kleinsmith, L.J., & Kaplan, S. (1963). Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. *Journal of Experimental Psychology*, 65, 190-193.

- Klenerova, V., Kaminsky, O., Sida, P., Krejci, I., Hlinak, Z., & Hynie, S. (2002). Impaired passive avoidance acquisition in Sprague-Dawley and Lewis rats after restraint and cold stress. *Behavioral Brain Research, 136*, 21-29.
- Klenerova, V., Jurcovicova, J., Kaminsky, O., Sida, P., Krejci, I., Hlinak, Z., & Hynie, S. (2003). Combined restraint and cold stress in rats: Effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. *Behavioral Brain Research, 142*, 143-149.
- Lewis, M.J., Groom, G.V., Barber, R., & Henderson, A.H. (1981). The effects of propranolol and acebutolol on the overnight plasma levels of anterior pituitary and related hormones. *British Journal of Clinical Pharmacology, 12*, 737-742.
- Liu, L., Tsuji, M., Takeda, H., Takada, K., & Matsumiya, T. (1999). Adrenocortical suppression blocks the enhancement of memory storage produced by exposure to psychological stress in rats. *Brain Research, 821*, 134-140.
- Loftus, E.F. (1979). *Eyewitness Testimony*. Harvard University Press.
- Loftus, E.F., & Burns, T.E. (1982). Mental shock can produce retrograde amnesia. *Memory and Cognition, 10*, 318-323.

- Loscertales, M., Rose, S.P.R., & Sandi, C. (1997). The corticosteroid synthesis inhibitors metyrapone and aminoglutethimide impair long-term memory for passive avoidance task in day-old chicks. *Brain Research*, 769, 357-361.
- Lupien, S.J., & McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Review*, 24, 1-27.
- Lupien, S.J., Gaudreau, S., Tchiteya, B.M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N.P.V., Hauger, R.L., McEwen, B.S., & Meaney, M.J. (1997). Stress-Induced Declarative Memory Impairment in Healthy Elderly Subjects: Relationship to Cortisol Reactivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 1070-1075.
- Lupien, S.J., Gillin, C. & Hauger, R.L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose-response study. *Behavioral Neuroscience*, 113, 1-11.
- Lupien, S.J., King, S., Meaney, M.J., & McEwen, B.S. (2000). Child's stress hormone levels correlate with mother's socio-economic status and depressive state. *Biological Psychiatry*, 48, 976-980.
- Lupien, S.J., King, S., Meaney, M.J., & McEwen, B.S. (2001). Can poverty get under your skin ? Basal cortisol levels and cognitive function in children from low

and high socio-economic status. *Development and Psychopathology*, 13, 653-676.

Maheu, F.S., & Lupien, S.J. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ? *Médecine/sciences*, 19, 118-124.

Mandler, G. (1984). *Mind and Body, the Psychology of Emotion and Stress*. W.W. Norton & Compagny.

Matt, G.E., Vazquez, C., & Campbell, W.K. (1992). Mood-congruent recall of affectively toned stimuli: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 12, 227-255.

McEwen, B.S. (1991). Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends in Pharmacological Science*, 12, 141-147.



McEwen, B.S., & Sapolsky, R.M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205-216.

McEwen, B.S., Weiss, J.M., & Schwartz, L.S. (1968). Selective retention of cortisone by limbic structure in rat brain. *Nature*, 220, 911-912.

- McGaugh, J.L. (1983). Hormonal influences on memory. *Annual Review of Psychology, 34*, 297-323.
- McGaugh, J.L. (1990). Significance and remembrance: The role of neuromodulatory systems. *Psychological Science, 1*, 15-25.
- McGaugh, J.L. (2000 January 14). Memory-A century of consolidation. *Science, 287*, 248-251.
- McGaugh, J.L., & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 205-210.
- Meaney, M.J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Reviews in Neuroscience, 24*, 1161-1192.
- Merino, J.J., Cordero, M.I., & Sandi, C. (2000). Regulation of hippocampal cell adhesion molecules NCAM and L1 by contextual fear conditioning is dependent upon time and stressor intensity. *European Journal of Neuroscience, 12*, 3283-3290.
- Mesches, H.M., Fleshner, M., Heman, K.L., Rose, G.M., & Diamond, D.M. (1999). Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus in vitro. *Journal of Neuroscience, 19*, RC18, 1-5.

- Metcalfe, J., & Jacobs, W.J. (1998). Emotional memory: The effects of stress on “cool” and “hot” memory systems. *The Psychology of Learning and Motivation*, 38, 187-222.
- Milner, B., Squire, L.R., & Kandel, E.R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., & Caron, M.G. (1998). Dopamine receptors: From structure to function. *Psychological Reviews*, 78, 189-225.
- Norman, A.W., & Litwack, G. (1997). *Hormones, 2nd Edition*. Academic Press. San Diego.
- Orchinik, M., Moore, F.L., & Rose, J.D. (1994). Mechanistic and functional studies of rapid corticosteroid actions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 746, 101-112.
- Orth, D.N., Kovacs, W.J., & DeBold, C.R. (1992). The Adrenal Cortex, In J.D. Wilson & D.W. Foster (eds.), *Textbook of Endocrinology, 8th Edition*. Saunders.

- Patil, P.G., Apfelbaum, J.L., & Zacny, J.P. (1995). Effects of a cold-water stressor on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Physiology and Behavior*, 58, 1281-1286.
- Pepperl, D.J., & Regan, J.W. (1994). Adrenergic receptors, In S. Peroutka, (ed.), *G protein-coupled receptors*. Boca Raton: CRC Press.
- Petri, H.L. (1996). *Motivation: Theory, Research and Applications*, 4th Edition. Brooks/Cole Publishing Company.
- Quevedo, J., Sant'Anna, M.K., Madruga, M., Lovato, I., de-Paris, F., Kapczinski, F., & al. (2003). Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79, 132-135.
- Reul, J.M.H.M., & de Kloet, E.R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505- 2512.
- Roosendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 213-238.

- 
- Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 578-595.
- Roozendaal, B. (2003). Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 1213-1223.
- Roozendaal, B., Bohus, B., & McGaugh, J.L. (1996). Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 681-693.
- Salamone, J.D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, 61, 117-133.
- Sanchez, M.M., Young, L.J., Plotsky, P.M., & Insel, T.R. (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: Relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 20, 4657-4668.
- Sandi, C. (1998). The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neural Plasticity*, 6, 41-52.
- 

Sandi, C., & Rose, S.P.R. (1994). Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a week passive avoidance learning paradigm. *Brain Research*, 647, 106-112.

Sandi, C., Rose, S.P.R., Mileusnic, R., & Lancashire, C. (1995). Corticosterone facilitates long-term memory formation via enhanced glycoprotein synthesis. *Neuroscience*, 69, 1087-1093.



Sapolsky, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57, 925-933.

Sapolsky, R.M., Romero, L.M., & Munck, A.U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses ? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21, 55-89.

Sara, S.J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning and Memory*, 7, 73-84.

Sauro, M.D., Jorgensen, R.S., & Teal Pedlow, C. (2003). Stress, glucocorticoids, and memory: A meta-analytic review. *Stress*, 6, 235-245.

Schumacher, M. (1990). Rapid membrane effects of steroid hormones: An emerging concept in neuroendocrinology. *Trends in the Neurosciences*, 13, 359-362.

- 
- Scott, D., & Ponsoda, V. (1996). The role of positive and negative affect in Flashbulb Memory. *Psychological Reports, 79*, 467-473.
- Selye, H. (1959). Perspectives in stress research. *Perspectives in Biology and Medicine, 2*, 403-416.
- Servatius, R.J., & Shors, T.J. (1994). Exposure to inescapable stress persistently facilitates associative and nonassociative learning in rats. *Behavioral Neuroscience, 108*, 1101-1106.
- Shors, T.J. (2001). Acute stress rapidly and persistently enhances memory formation in the male rat. *Neurobiology of Learning and Memory, 75*, 10-29.
- Shors, T.J., Foy, M.R., Levine, S., & Thompson, R.F. (1990). Unpredictable and uncontrollable stress impairs neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Brain Research Bulletin, 24*, 663-667.
- Shors, T.J., Weiss, C., & Thompson, R.F. (1992). Stress-induced facilitation of classical conditioning. *Science, 257*, 537-539.
- Simeckova, M., Jansky, L., Lesna, I., Vybiral, S., & Sramek, P. (2000). Role of beta adrenoceptors in metabolic and cardiovascular responses of cold exposed humans. *Journal of Thermal Biology, 25*, 437-442.
- 

- Skosnik, P.D., Chatterton, R.T., Swisher, T., & Park, S. (2000). Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. *International Journal of Psychophysiology, 36*, 59-68.
- Teasdale, J.D., & Fogarty, S.J. (1979). Differential effects of induced mood on retrieval of pleasant and unpleasant events from episodic memory. *Journal of Abnormal Psychology, 88*, 248-257.
- Tulving, E., & Pearlstone, Z. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 5*, 381-391.
- Vicedomini, J.P., Nonneman, A.J., DeKosky, S.T., & Scheff, S.W. (1986). Perinatal glucocorticoids disrupt learning: A sexually dimorphic response. *Physiology and Behavior, 36*, 145-149.
- Walker, E.L. (1958). Action decrement and its relation to learning. *The Psychological Review, 65*, 129-142.
- Watkins, P.C., Mathews, A. Williamson, D.A., & Fuller, R.D. (1992). Mood-congruent memory in depression: Emotional priming of elaboration? *Journal of Abnormal Psychology, 101*, 581-586.

Weil-Malherbe, H., Axelrod, J., & Tomchick, R. (1959). Blood-brain-barrier for adrenaline. *Science*, *129*, 1226-1227.

Weil-Malherbe, H., Whitby, L.G., & Axelrod, J. (1961). The blood-brain-barrier for catecholamines in different regions of the brain, In S.S. Kety & J. Elks (eds.), *Regional Neurochemistry*. Pergamon Press. Oxford.

Williams, G.V., & Goldman-Rakic, P.S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, *376*, 572-575.

Williams, R.B., Lane, J.D., Kuhn, C.M., Knopes, K., & Schanberg, S.M. (1988). Effects of propranolol on cardiovascular and neuroendocrine responses to mental arithmetic in type A men. *Neuropsychopharmacology*, *1*, 337-340.

Witvliet, C. (1997). Traumatic intrusive imagery as an emotional memory phenomenon: A review of research and explanatory information processing theories. *Clinical Psychology Review*, *17*, 509-536.

Wolf, O.T., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., McEwen, B.S., & Kirschbaum, C. (2001). The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 711-720.

- Wood, C.G., & Hokanson, J.E. (1965). Effects of induced muscular tension on performance and the inverted U function. *Journal of Personality and Social Psychology, 1*, 506-510.
- Woodson, J.C., Macintosh, D., Fleshner, M., & Diamond, D.M. (2003). Emotion-induced amnesia in rats: Working memory-specific impairment, corticosterone-memory correlation, and fear versus arousal effects on memory. *Learning and Memory, 10*, 326-336.
- Wüorst, S., Federenko, I., van Rossum, E.F.C., Koper, J.W., & Hellhammer, D.H. (2003). Impact of genetic factors on cortisol and ACTH responses to psychosocial stress. *International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE) Abstracts*, p.46.
- Wyss, J.M., & Donovan, M.K. (1984). A direct projection from the kidney to the brainstem. *Brain Research, 298*, 130-134.
- Xu, L., Anwyl, R., & Rowan, M.J. (1997). Behavioral stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature, 387*, 497-500.
- Zardetto-Smith, A.M., & Gray, T.S. (1990). Organization of peptidergic and catecholaminergic efferents from the nucleus of the solitary tract to the rat amygdala. *Brain Research Bulletin, 25*, 875-887.

CHAPITRE 5: ANNEXES

Apport des coauteurs

Maheu, F.S., Lupien, S.J. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ? *Médecine/sciences*, 19, 118-124.

Maheu, Françoise S.: Recherche et analyse de la littérature, développement de la problématique, rédaction.

Lupien, Sonia J.: Supervision du développement de la problématique et de la rédaction.

Apport des coauteurs

Maheu, F.S., Joober, R., Beaulieu, S., Lupien, S.J. Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Hormonal Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally-Arousing Material. *Behavioral Neuroscience*, sous presse, à être publié en avril 2004.

Maheu, Françoise S.: analyse de la littérature et développement de la problématique, définition du cadre méthodologique des expérimentations, collecte des données, analyses des résultats, rédaction de l'article.

Lupien, Sonia J.: supervision lors du développement de la problématique, de la définition des protocoles méthodologiques et de l'interprétation des résultats; rédaction/correction de l'article.

Joobar, Ridha: médecin supervisant le déroulement de l'expérience 2, correction de l'article.

Beaulieu, Serge: médecin supervisant le déroulement de l'expérience 1.

Apport des coauteurs

Maheu, F.S., Joobar, R., Lupien, S.J. *Learning and Memory after Stress in Humans: Differential Involvement of the Adrenergic and Corticosteroid Systems*.
Soumis au *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* le 6 janvier 2004.

Maheu, Françoise S.: analyse de la littérature et développement de la problématique, définition du cadre méthodologique de l'expérimentation, collecte des données, analyses des résultats, rédaction de l'article.

Lupien, Sonia J.: supervision lors du développement de la problématique, de la définition des protocoles méthodologiques et de l'analyse des résultats; rédaction/correction de l'article.

Joobar, Ridha: médecin supervisant le déroulement de l'expérience, correction de l'article.

Accord des coauteurs

1. Identification de l'étudiante et du programme

Françoise Maheu

3-220-1-0 Ph.D. en psychologie, option neuropsychologie expérimentale

2. Description de l'article

Françoise S. Maheu et Sonia J. Lupien, *La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable ?*, Médecine/sciences, 1(19), 118-124, janvier 2003.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Françoise Maheu** inclue cet article dans sa **thèse de doctorat** qui a pour titre « **Impact des émotions et du stress sur la mémoire: mécanismes d'action neuropsychoenocrinien spécifiques ou communs ?** ».

Sonia J. Lupien

Coauteur



Dec. 2, 2003

Date

Permission de l'éditeur

Montréal

Directeur général
Michel Bergeron

Rédacteur en chef
Daniel G. Bichet

Rédacteur en chef adjoint
Michel Bouvier

Directrice d'édition
Christiane Malo

Comité éditorial
Pierre Borgeat
André-Pierre Contandriopoulos
Hugues Cormier
Laurent Descarries
Gaétan Guillemette
Jean-Pierre Julien
Mona Nemer
Patrice E. Poubelle
Rémi Quirion
François Rousseau

Paris

Rédacteur en chef
Gérard Friedlander

Rédactrice en chef adjointe
Laure Coulombel

Directeur d'édition
François Flori

Comité éditorial
Jean-Claude Ameisen
Raymond Ardaillou
Robert Barouki
Hervé Chneiweiss
Alain Ehrenberg
Jacques Epelbaum
Thierry Galli
Hélène Gilgenkrantz
Simone Gilgenkrantz
Gilles L'Allemain
Jean-Jacques Mercadier
Anne-Marie Moulin
Philippe Ravaud
Jean-Claude Stoclet

1. Identification de la revue

médicine/sciences

Revue internationale de biologie et de médecine

500, rue Sherbrooke Ouest – bureau 800

Montréal, Québec

H3A 3C6 Canada

M/S n°1, Vol. 19, janvier 2003

2. Identification de l'éditeur

SRMS

Michel Bergeron

3. Identification de l'article

Françoise S. Maheu et Sonia J. Lupien

La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ?, m/s 1(19), pp.118-124, janvier 2003.

L'étudiante **Françoise S. Maheu** est autorisée à inclure l'article ci-dessus dans sa **thèse de doctorat** qui a pour titre *Impact des émotions et du stress sur la mémoire : mécanismes d'action neuropsychoséculoendocriniens spécifiques ou communs ?*

SRMS

Éditeur

17-11-03 2003

Date

Accord des coauteurs

1. Identification de l'étudiante et du programme

Françoise Maheu

3-220-1-0 Ph.D. en psychologie, option neuropsychologie expérimentale

2. Description de l'article

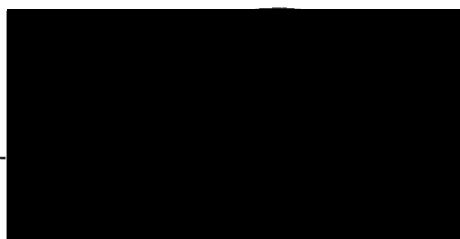
Françoise S. Maheu, Ridha Joober, Serge Beaulieu, Sonia J. Lupien, *Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Hormonal Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally-Arousing Material*, Behavioral Neuroscience, sous presse, à être publié en avril 2004.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Françoise Maheu** inclue cet article dans sa **thèse de doctorat** qui a pour titre « **Impact des émotions et du stress sur la mémoire: mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens spécifiques ou communs ?** ».

Sonia J. Lupien

Coauteur

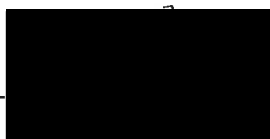


Dec 2, 2003

Date

Ridha Joober

Coauteur



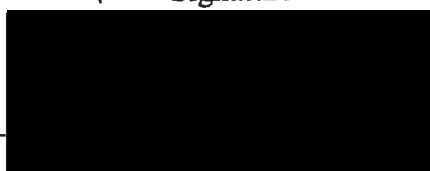
12-8-2003

Signature

Date

Serge Beaulieu

Coauteur



Dec 3, 2003

Signature

Date

Permission of the Editor

1. Identification of the scientific journal

Behavioral Neuroscience
 Department of Physiology (M-211)
 Northwestern University
 Morton Building, Room 5-666
 303 East Chicago Avenue
 Chicago, IL 60611-3008

Scientific paper in press, to be published in the April 2004 edition.

2. Identification of Editor

John F. Disterhoft, Ph.D.
 Editor-in-Chief

3. Identification of scientific paper

Françoise S. Maheu, Ridha Joobar, Serge Beaulieu, Sonia J. Lupien, *Differential Effects of Adrenergic and Corticosteroid Hormonal Systems on Human Short- and Long-Term Declarative Memory for Emotionally-Arousing Material*, in press, to be published in April 2004.

The student **Françoise S. Maheu** is authorized to include the scientific paper mentioned above in her **doctoral thesis**, which has the following title: **"Impact of Emotions and Stress on Memory: Specific or Common Neuropsychoneuroendocrine Mechanisms of Action ?"**

John F. Disterhoft

Editor

[Redacted Signature]

Signature

11/17/03

Date

Accord des coauteurs

1. Identification de l'étudiante et du programme

Françoise Maheu

3-220-1-0 Ph.D. en psychologie, option neuropsychologie expérimentale

2. Description de l'article

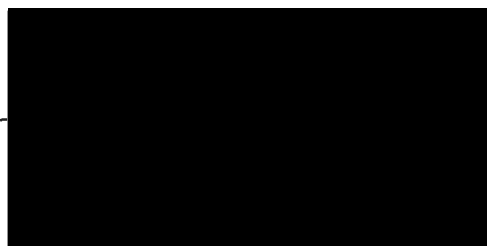
Françoise S. Maheu, Ridha Joobar, Sonia J. Lupien, *Learning and Memory after Stress in Humans: Differential Involvement of the Adrenergic and Corticosteroid Systems*, soumis au Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, le 06.01.04

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Françoise Maheu** inclue cet article dans sa **thèse de doctorat** qui a pour titre « **Impact des émotions et du stress sur la mémoire: mécanismes d'action neuropsychéoendocriniens spécifiques ou communs ?** ».

Sonia J. Lupien

Coauteur

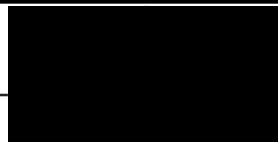


Dec, 2 2003

Date

Ridha Joobar

Coauteur



Signature

12-8-2003

Date

