Mécanismes neurobiologiques des états de stress.

F. Canini, M. Trousselard, Y. Andruetan.

Résumé

Les états de stress post-traumatique peuvent être considérés comme une séquelle cérébrale d'un stress biologique intense dont la traduction est un état de stress aigu si le traumatisme initial est de nature psychique. Les études en imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle montrent des altérations du réseau des émotions : activation de l'amygdale, dysfonction de l'hippocampe et du cortex frontal. Les travaux de neurobiologie rapportent une activation cérébrale excessive associée à une réorganisation du cerveau autour de la mémorisation de l'instant traumatique.

Mots-clés : État de stress aigu. État de stress post-traumatique. IRMf. Neurobiologie.

Abstract

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF STRESS DISORDERS.

Post-traumatic stress disorders (PTSD) could be considered as brain sequels of an intense biological stress. If the initial aggression is psychological the clinical counterpart is Acute Stress Disorder (ASD). Studies based on anatomical and functional imaging suggest disturbances of the emotion network: increased tonsils activity, and decreased frontal cortex and hippocampus activities. Neurobiological studies suggest that an increased brain activation is accompanied by a complete reorganization of brain networks due to memorizing the trauma.

Keywords: Acute stress disorder. fMRI. Neurobiology. Post-traumatic stress disorder.

Introduction.

Évoquer les états de stress suppose que l'on définisse le stresseur comme l'agresseur, qu'il soit endogène (*e.g.*, hémorragie, souvenir) ou exogène (*e.g.*, prédateur), et le stress comme la réaction de l'organisme à l'agresseur. Il faut également considérer comme deux entités distinctes le stress aigu bénin, transitoire, en adéquation avec le risque de la situation, et dont la valeur est adaptative, du stress aigu pathologique qui est la marque de la désadaptation de l'individu au changement de milieu. Les traumatismes psychiques relèvent de ce dernier cas. Ils sont définis par la coïncidence de la confrontation au stresseur, du sentiment d'effroi et du syndrome d'état de stress aigu (ESA) délimité dans le DSM-IV. Parler de syndrome clinique des ESA sous-entend que le fonctionnement des réseaux cérébraux soit anormal. Durant la transition de l'ESA vers l'état de stress post-traumatique (ESPT), le cerveau se réorganise autour de la mémorisation de l'instant de confrontation au stresseur.

F. CANINI, médecin en chef, professeur agrégé. M. TROUSSELARD, médecin en chef, praticien certifié. Y. ANDRUETAN, médecin en chef, praticien certifié.
Correspondance : F. CANINI, Unité de neurophysiologie du stress, Département des environnements opérationnels. IRBA-CRSSA, antenne La Tronche, 24 avenue des maquis du Grésivaudan – F-38702 La Tronche Cedex.
E-mail : fredericcanini@crssa.net

Cependant, le trauma psychique n'est qu'une porte d'entrée vers l'ESPT. Plus généralement, l'ESPT survient au décours d'un stress biologique aigu intense dont les inducteurs peuvent être l'effroi psychologique ou toute pathologie médicale gravissime (chirurgie lourde, sepsis, réanimation lourde (1)). L'ESPT s'interprète alors comme la conséquence mentale d'un état de stress biologique inadapté, quelle que puisse être l'inducteur du stress. C'est la marque d'un fonctionnement cicatriciel du système nerveux central (SNC). De plus, l'ESPT, dont le symptôme pathognomonique est la réviviscence traumatique, constitue un état de stress chronique en raison de la répétition de l'ESA initial. Il s'accompagne donc des pathologies habituellement rencontrées dans les états de stress chroniques comme les altérations métaboliques et cardiovasculaires (2), auto-immunes (3), et plus généralement d'une dégradation de l'état de santé (4).

Répondre à la question « Comment l'exposition à un stresseur conduit ou non à une dysfonction cérébrale ? » nécessite de comprendre la neurobiologie des états de stress, et donc en amont les mécanismes de régulation du stress. Concrètement, il s'agit de rassembler les faits éparts recueillis chez l'homme et l'animal sur les mécanismes physiopathologiques liant la symptomatologie des ESA/ESPT à des réseaux cérébraux, en considérant chacun des niveaux d'organisation autour

du fonctionnement synaptique (fonctionnement génomique et subcellulaire, interactions entre zones cérébrales formant réseaux, interactions entre cerveau corps et autrui).

Anatomie fonctionnelle.

Introduction.

Dans l'immense majorité des cas, l'analyse neuro-anatomique des états de stress porte sur les ESPT car ceux-ci représentent des situations stables plus faciles à étudier que les ESA, pathologies transitoires difficiles à appréhender en dehors de lourdes études prospectives. L'anatomie fonctionnelle est analysée en trois étapes. (a) Les modifications anatomiques des zones cérébrales sont analysées en IRM anatomique et confrontées à l'histoire du sujet (durée d'exposition au stresseur, intensité du tableau clinique, etc.). (b) La fonctionnalité de ces zones est ensuite évaluée par des techniques d'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IMRf) ou tomographie d'émission de positons (PET-scan). Le sujet est placé dans l'entrefer d'un aimant pendant que les expérimentateurs lui présentent des indices susceptibles de réactiver sa mémorisation traumatique (5). Ces techniques mesurent des variations de métabolisme cérébral local entre les situations de repos et de stimulation. (c) Les interactions fonctionnelles sont enfin évaluées grâce à des relations statistiques entre zones cérébrales ou entre une zone cérébrale et une fonction physiologique (variabilité de la fréquence cardiaque, conduction électrodermale, etc.).

Les zones du cerveau impliquées dans la gestion des émotions sont capitales dans la genèse des états de stress (6). Le système limbique comprenant amygdale et hippocampe est le cœur du réseau. Il s'articule en amont avec les zones de détection sensorielle (cortex primaire, thalamus) et corporelle (insula), et en aval avec les zones d'intégration (cortex frontal et cingulaire).

L'amygdale.

L'amygdale est une structure cérébrale hétérogène organisée en noyaux. Elle reçoit de nombreuses afférences sensorielles et interagit fortement avec les sorties fonctionnelles mnésiques, autonomes, comportementales ou cognitives. C'est un « petit cerveau émotionnel inconscient » qui associe les informations en lien avec son niveau d'activation. Elle participe donc à l'expression des émotions qu'elle mémorise (7). L'amygdale est au cœur des mécanismes conduisant à la peur et aux ESPT comme en témoigne la protection apportée par les lésions amygdaliennes (8). Les études montrent que si l'amygdale présente peu d'altérations anatomiques chez les sujets avec ESPT (9), elle réagit souvent excessivement à la présentation d'indices relatifs au trauma psychique initial (5, 6).

L'hippocampe.

L'hippocampe est une structure cérébrale impliquée dans la mémoire déclarative (mémoire des mots, de l'histoire du sujet, etc.) et dans le stress : il limite l'ampleur des activations corticotrope et autonome, mais mémorise le contexte dans lequel le stress s'inscrit. Une relation entre réduction du volume anatomique de l'hippocampe et intensité du stress vécu (*e.g.*, nombre de mois d'exposition aux combats) est souvent rapportée (10). L'atrophie hippocampique est cependant diversement interprétée. Elle peut être la conséquence de la répétition du stress par le truchement des fortes concentrations de glucocorticoïdes et de glutamate (11, 12), ou de la réduction de l'expression de facteurs de trophicité (12). Enfin, elle peut préexister à l'exposition au stresseur et constituer un facteur de vulnérabilité (13).

Le système perceptif.

La confrontation initiale au stresseur entraîne une véritable réorganisation des mécanismes de perception autour de l'évènement traumatique. Celle-ci se traduit par une amélioration de la détection des stimuli permettant à l'amygdale de réagir rapidement, fusse au prix d'une dégradation de l'intégration cognitive des mêmes signaux. Ainsi, la réactivité du cortex sensoriel primaire aux stimuli reliés au trauma, même présentés de manière infra liminaire, est accrue (14) alors que la réactivité thalamique est réduite (15). La perception corporelle que possède l'individu de lui-même intervient également dans les processus attentionnels et émotionnels (16). Ainsi le cortex insulaire droit est-il activé chez les sujets victimes d'un ESPT (6, 17). Une de ses fonctions pourrait être de marquer la réaction somatique de stress.

Le cortex frontal.

Le cortex frontal est au centre du réseau cérébral impliqué dans les ESPT. Son volume anatomique (18) et son activité fonctionnelle en réponse aux stimuli liés au trauma initial (6) sont généralement réduits. Cette homogénéité apparente cache l'atteinte très disparate des flux informationnels dont il est le siège. Ainsi, au sein du cortex frontal, l'aire cérébrale cingulaire (ACC) joue un rôle dans la détection des conflits pour sa partie dorsale (ACC dorsale) et dans l'orientation vers une résolution de conflit pour sa partie antérieure (ACC ventrale). Les sujets ESPT présente une hyperactivité de l'ACC dorsale, mais une hypoactivité de l'ACC ventrale (19).

Conclusion.

Les sujets porteurs d'un ESPT présentent une véritable réorganisation de leur fonctionnement cérébral autour de l'évènement fondant le traumatisme psychique. Ils détectent plus efficacement les signaux liés au trauma, leur donnent une importance émotionnelle plus grande et les rapportent plus efficacement à leur contexte. D'un point de vue évolutionniste, ce nouveau mode de fonctionnement optimise les chances de survie d'un individu face à un prédateur . Il permet l'apprentissage du risque via l'apparition d'une émotion de peur, sur la base d'une confrontation unique au stresseur et dans un contexte précis.

Neurobiologie des états de stress.

Introduction.

Les études neurochimiques ne cherchent pas à comprendre la manière dont le cerveau se réorganise après l'exposition à l'agresseur, mais la façon dont il fonctionnait au moment même de l'ESA et durant les reviviscences de l'ESPT. Les différentes données neurochimiques peuvent être regroupées dans de grands syndromes neurochimiques qui représentent autant de points de vue pas nécessairement antinomiques.

Hypothèse de « stress inadapté ».

L'hypothèse de stress inadapté repose sur l'isolement épidémiologique d'un excès d'activation sympathique et d'un défaut d'activation corticotrope comme facteur de risque de la transition entre ESA et ESPT (20).

Lors de l'exposition au stresseur, l'activation du *locus cœruleus* (LC) entraine une libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) dans l'ensemble du cerveau. Les sujets souffrant d'ESPT présentent un excès de catécholamines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (21). Cet excès d'activation catécholaminergique pourrait participer à l'émergence de symptômes centraux (hyperéveil, flashbacks, mémorisation émotionnelle, etc.) et périphériques (tachycardie, hypertension artérielle, etc.). À l'appui de cette hypothèse vient le fait que le propranolol, un β-bloquant franchissant la barrière hémato-encéphalique, réduise le risque de transition d'ESA vers ESPT (22).

Lors de l'exposition au stresseur, l'activation du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) se diffuse, entre autres, vers l'axe corticotrope. Il en résulte une importante libération de cortisol qui agit sur le cerveau et l'axe corticotrope en se liant sur ses récepteurs MR et GR (23). Si les glucocorticoïdes inhibent l'axe corticotrope, leurs actions sur le cerveau sont complexes en raison de leurs caractéristiques dynamiques (24). Lors du trauma, catécholamines et glucocorticoïdes sont synergiques et renforcent la mémoire émotionnelle (25). Pourtant, une sécrétion insuffisante de glucocorticoïdes lors de la confrontation est considérée comme facteur de risque pour les ESPT (23). Ainsi, l'administration d'hormone naturelle à dose de stress réduit le risque d'ESPT après chirurgie lourde (1). Les sujets victimes d'ESPT présentent de faibles taux de base de cortisol, conséquence d'une augmentation de la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle inhibiteur du cortisol (26).

Hypothèse « d'excès de réactivité cérébrale ».

L'existence de signes cliniques d'excès de réactivité cérébrale chez les sujets souffrant d'ESPT a suggéré que le cerveau pouvait être sous le coup d'un excès d'activation, d'un défaut d'inhibition, ou d'une combinaison des deux.

L'excès d'activation est suggéré par l'intense libération cérébrale de catécholamines (21) et de cortico-releasing-factor (CRF ; (27). Le CRF est un peptide libéré lors de la confrontation au stresseur au niveau des sites-clés du stress (amygdale et LC). Son injection intracérébroventriculaire chez l'animal provoque éveil, activation sympathique et anxiété. Il pourrait intervenir dans la symptomatologie des ESPT, puisque ses concentrations dans le LCR sont élevées dans les ESPT (27). Le développement d'antagonistes des récepteurs au CRF représente donc une voie thérapeutique possible. La neurotransmission glutamatergique pourrait également être impliquée (28). Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur qui intervient dans la transmission informationnelle et dans la mémorisation à long terme par le biais de la potentialisation à long terme (LTP) du fonctionnement synaptique que l'on retrouve, entre autre, dans l'hippocampe et l'amygdale. L'hypothèse d'une activation glutamatergique dans les états de stress est confortée par les études pré-cliniques (29) et les rares essais cliniques utilisant la D-cyclosporine, un inhibiteur de la neurotransmission glutamatergique (28).

Le déficit d'inhibition cérébrale lors de la confrontation au stresseur repose principalement sur une dysfonction de la neurotransmission GABAergique car le GABA assure l'essentiel de l'inhibition cérébrale via l'activation de ses récepteurs GABAB et surtout GABAA. L'efficacité du récepteur GABAA est modulée de manière endogène par les neurostéroïdes (DHEA, prégnénolone, etc.) et de manière exogène par les barbituriques et les benzodiazépines. Le GABA intervient dans la vigilance, l'anxiété et la mémorisation. La neurotransmission GABAergique est altérée dans les états de stress : (a) la quantité de GABA libérée est réduite (30) ; (b) la fonctionnalité des récepteurs est dégradée en raison d'une réduction d'expression cérébrale (31) ou d'un polymorphisme génétique (32) et ; (c) la modulation fonctionnelle du récepteurs est altérée comme le suggère l'augmentation des taux sériques de DHEA, un antagoniste du récepteur GABAA chez les sujets porteurs d'ESPT (33).

Hypothèse de « dysmodulation fonctionnelle ».

L'équilibre de neurotransmission excitation/inhibition est modulé par des systèmes peptidergiques (neuropeptide Y ou opiacés) ou aminergiques (dopamine ou sérotonine) (34). Ces systèmes modulateurs pourraient jouer un rôle important dans la vulnérabilité aux pathologies du stress.

Le neuropeptide Y (NPY) est un neurotransmetteur s'opposant à l'action activatrice des catécholamines et du CRF lors du stress. Il a donc une potentialité anxiolytique et régulatrice du stress (35). Il pourrait être impliqué dans l'ESPT puisque les vétérans avec ESPT ont des taux sériques de NPY inférieurs à ceux des vétérans indemnes (36). De surcroît, leurs faibles taux de base sont peu stimulables (37). Ainsi, le NPY pourrait intervenir dans la résilience au stress (35).

Le cerveau synthétise des opiacés endogènes qui sont dérivés de la proopiomélanocortine (endorphines) ou non (enképhalines). Le tonus opiacé endogène apparaît protecteur vis-à-vis du stress : l'activation du LC est réduite par la morphine (38), limitant ainsi l'activation catécholaminergique (34). Ainsi,

l'administration de morphine aurait un effet protecteur vis-à-vis des ESPT (38, 39).

Le système dopaminergique central est activé dans les situations imprévues, et donc particulièrement dans les états de stress. Il libère en retour de la dopamine dans le cortex frontal et dans de nombreuses structures sous-corticales impliquées dans les émotions (40). Un fort tonus dopaminergique interviendrait dans l'activation puis la sélection des comportements appropriés dans une logique de balance cortico/sous-corticale. Les patients porteurs d'ESPT présentent une augmentation de l'élimination urinaire de dopamine (41). Les études génétiques soulignent un lien entre les polymorphismes du récepteur D2 et du site de recapture de la dopamine et le risque d'ESPT (42). La valeur de la relation entre tonus dopaminergique et protection face au stress intense reste donc encore discutée.

La sérotonine (5-HT), neuromédiateur libéré largement durant le stress, a des effets dépendant du type de récepteur activé et de la zone cérébrale en cause. La 5-HT intervient sur la réactivité au monde *via* la régulation de l'humeur, de l'agressivité et de l'anxiété (43), ainsi que sur la récupération post-stress par son action sur le sommeil, l'appétit et la mémorisation. L'efficacité de la neurotransmission sérotoninergique est dégradée dans les ESPT comme le suggère (a) l'activité thérapeutique des inhibiteurs de la recapture de la 5-HT (IRS, (35)), (b) le lien entre le polymorphisme génétique du site de recapture de la 5-HT et le risque d'ESPT (42) et (c) la réversion des altérations anatomiques et fonctionnelles de l'hippocampe après traitement par les IRS (44). En dépit du peu de preuves directes d'une dysfonction sérotoninergique dans les états de stress, l'efficacité des IRS incite à mieux cerner les indications thérapeutiques selon les symptômes (éveil, impulsivité, intrusion mnésique) et les comorbidités (dépression) qui sont liées à la neurotransmission sérotoninergique.

Hypothèse « d'excès de mémorisation ».

La liaison entre ESPT et mémorisation coule de source puisque la mémorisation de l'épisode traumatique et son retour inévitable à la faveur d'une baisse de la vigilance ou de la présence d'un indice, constituent le cœur de la pathologie. Cette observation peut s'expliquer de trois manières différentes non exclusives :

1. un excès de mémorisation initiale,
2. un déficit d'extinction de la mémorisation traumatique,
3. une reconstruction anormale du cerveau figeant l'instant dans son impériosité.

L'excès de mémorisation lors de la confrontation au stresseur correspond à un véritable remodelage du cerveau autour de l'instant traumatique. La mémorisation de ce dernier concerne son contexte *via* l'hippocampe et surtout sa charge émotionnelle *via* l'amygdale. Cette dernière, activée par l'action synergique des catécholamines et les glucocorticoïdes (25), agit comme un « tag » signant l'importance de ce qui est vécu. Inversement, les informations non liées à l'épisode traumatique sont moins efficacement mémorisées (45), témoignant de la concentration des ressources cérébrales autour du risque marqué par l'intensité émotionnelle. La confrontation au stresseur modifie également les mécanismes inconscients de réaction à l'environnement, conduisant par des phénomènes de conditionnement à un affutage comportemental face à l'agression. Cette amélioration ciblée de la réactivité concerne, par exemple, les seuils de perception sensorielle (14) et le conditionnement amygdalien de peur (46). En d'autres termes, la mémorisation émotionnelle amygdalienne ne se contente par de signaler le contexte traumatique, elle participe d'une véritable réorganisation du cerveau autour de l'émotion accompagnant la confrontation stressante.

L'élimination de cette mémoire émotionnelle reste pourtant possible après la confrontation grâce au mécanisme d'extinction de conditionnement aversif dont l'effet est de protéger l'organisme de toute mémorisation aversive inutile. Ce mécanisme correspond au contrôle inhibiteur de l'amygdale par le cortex frontal et l'hippocampe (47). Un déficit du mécanisme d'extinction dans les ESPT suppose que l'une au moins de ces deux zones soit dysfonctionnelle. Une dysfonction du cortex frontal est en cohérence avec l'hypothèse d'un déficit frontal (40), souvent retrouvé en IRMf (6). La dysfonction de l'hippocampe pourrait s'expliquer par l'histoire périnatale du sujet (13), par son inhibition par les glucocorticoïdes dans l'ESA ou du fait des lésions anatomiques faisant suite à l'ESPT (10).

Lorsqu'il est activé, le cerveau secrète des facteurs neurotropes qui lui permettront de se réorganiser de manière à prendre en compte le passé immédiat. C'est ainsi qu'un stress modéré s'accompagne chez le rat d'une expression de facteurs neurotropes comme le BDNF, mais que cette sécrétion diminue lorsque le stress devient trop intense (48). Une observation analogue est faite chez l'homme victime d'ESPT puisque ces patients ont de plus faibles taux sériques de BDNF que les sujets témoins (49). Ce mécanisme délétère, contré par les antidépresseurs (48), fait l'objet de recherches intenses.

Conclusion.

L'exposition aiguë à un agresseur entraine une véritable recomposition de la fonction cérébrale autour de cet évènement traumatique. Cette réorganisation brouille les cartes neurobiologiques entre mécanismes *princeps* et mécanismes de compensation. Elle brouille également le sens de la symptomatologie, oscillant entre déficit fonctionnel et fonctionnement excessif. Dans tous les cas, il parait indispensable de bloquer au plus vite cette dynamique de réorganisation, que se soit en 1) rééquilibrant la réaction de stress par l'inhibition catécholaminergique et l'apport de glucocorticoïdes, 2) réduisant l'activation cérébrale en bloquant l'action des CRF-glutamate ou en facilitant l'action du GABA, 3) soutenant les systèmes de modulation dopaminergiques et sérotoninergiques, ou 4) aidant l'action des facteurs neurotropes. La rapidité d'instauration de ces mécanismes de mémorisation implique de considérer les ESA comme une urgence thérapeutique pour eux-mêmes et le risque d'évolution vers l'ESPT, relevant de ce fait de la logique des « golden hours ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schelling G, Roozendaal B, Krauseneck T, Schmoelz M, de Quervain DJF, Briegel J. Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. Ann NY Acad Sci 2006;1071:46-53.
2. Kang HK, Bullman TA, Taylor JW. Risk of selected cardiovascular diseases and posttraumatic stress disorder among former World War II prisoners of war. Ann Epid 2006; 16(5):381-6.
3. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness. Results from clinical and epidemiologic studies. Ann NY Acad Sci 2004;1032:141-53.
4. O'Toole BI, Catts SV. Trauma, PTSD, and physical health: an epidemiological study of Australian Vietnam veterans. J Psychosom Res 2008;64:33-40.
5. Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptoms provocation. J Psychiat Res 2005.
6. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Amer J Psychiatry 2007;164(10):1476-88.
7. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. Brain Res Rev 2003;41:88-123.
8. Koenigs M, Grafman J. Post-traumatic stress disorder: The role of medial prefrontal cortex and amygdala. Neuroscientist 2009;15(5):540-8.
9. Stein DJ, Cloitre M, Nemeroff CB, Nutt DJ, Seedat S, Shalev AY, et al. Cape Town consensus on posttraumatic stress disorder. CNS Spectr 2009;14(1 (Suppl 1)):52-8.
10. Sapolsky RM. Why is stress bad for your brain. Science 1996;273(9 august):749-50.
11. Yehuda R. Are glucocorticoids responsible for putative hippocampal damage in PTSD? How and when to decide. Hippocampus 2001;11:85-9.
12. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. Stress 1996;1:1-19.
13. Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M, Lord C, Buss C, Collins L, et al. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations – 2008 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology 2010;35:179-91.
14. Hendler T, Rotshtein P, Yeshurun Y, Weizmann T, Kahn T, Ben-Bashat D, et al. Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. NeuroImage 2003;19:587-600.
15. Lanius RA, Williamson PC, Hopper J, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, et al. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. Biol Psychiatry 2003;53(3):204-10.
16. Nagai M, Kishi K, Kato S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent litterature. Eur Psychiatry 2007;22: 387-94.
17. King AP, Abelson JL, Britton JC, Phan KL, Taylor SF, Liberzon I. Medial prefrontal cortex and right insula activity predict plasma ACTH response to trauma recall. NeuroImage 2009;47(3):872-80.
18. Geuze E, Westenberg HGM, Heinecke A, De Kloet CS, Goebel R, Vermetten E. Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. NeuroImage 2008.
19. Felmingham KL, Williams LM, Kemp AH, Rennie C, Gordon E, Bryant RA. Anterior cingulate activity to salient stimuli is modulated by autonomic arousal in posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res Neuroimaging 2009;173:59-62.
20. Bryant RA. Early predictors of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2003;53:789-95.
21. Geracioti TD, Baker DG, Ekhator NN, West S, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. Amer J Psychiatry 2001;158(8):1227-30.
22. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood post-traumatic stress disorder, acute type: a pilot study. Am J Dis Child 1988;142:1244-7.
23. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. Amer J Psychiatry 2003;160:1554-65.
24. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews 2000;21(1):55-89.
25. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. Nature Rev Neurosci 2009;10:423-33.
26. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med 2002;346(2):108-14.
27. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. Amer J Psychiatry 1997;154:624-9.
28. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. Mol Psychiatry 2004;9(11):984-97.
29. Adamec RE, Burton P, Shallow T, Budgell J. NMDA receptors mediated lasting increase in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure. Implication for anxiety associated with posttraumatic stress disorders. Physiol Behav 1999;65(4/5):723-37.
30. Vaiva G, Boss V, Ducrocq F, Fontaine M, Devos P, Laffargue P, et al. Relationship between posttrauma GABA plasma levels and PTSD at 1-year follow-up. Amer J Psychiatry 2006;163:1446-8.
31. Bremner D, Innis RB, Southwick S, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. Amer J Psychiatry 2000;157:1120-6.
32. Feusner J, Ritchie T, Lawford B, Young RM, Kann B, Noble EP. GABAA receptor b3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population. Psychiatry Res 2001;104:109-17.
33. Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-ad I, Shtaif B, et al. Elevated circulatory level of GABAA-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. Psychol Med 2000;30:1227-31.
34. Joels M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. Nature Rev Neurosci 2009;10:459-66.
35. Krystal JH, Neumeister A. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. Brain Res 2009;1293:13-23.
36. Yehuda R, Brand S, Yang RK. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. Biol Psychiatry 2006;59(7):660-3.
37. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan III CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropetide Y (NPY) levels in conbat-related PTSD. Biol Psychiatry 2000;47:526-39.
38. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane AC. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2009;65:438-40.
39. Holbrook TL, Galarneau MR, Dye JL, Quinn K, Dougherty AL. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. N Engl J Med 2010;362(january 14):110-7.
40. Deutch AY, Young CD. A model of the stress-induced activation of prefrontal cortical dopamine systems. Coping and the development of post-traumatic stress disorder. in: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY Eds. Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptative to PTSD. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995:163-75.
41. Glover DA, Powers MB, Bergman L, Simts JAJ, Telch MJ, Stuber M. Urinary dopamine and turn bias in traumatized women with and without PTSD symptoms. Behav Brain Res 2003;144:137-41.
42. Broekman BFP, Olff M, Boer F. The genetic background to PTSD. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:348-62.
43. Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE. A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. Human Psychopharmacology 2000;15:397-415.
44. Bremner JD, Vermetten E. Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. Annals New York Academy of Sciences 2004;1032:154-7.

45. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. Nature Rev Neurosci 2006;7:54-64.
46. Medina JF, Repa JC, Mauk MD, LeDoux J. Parallels between cerebellum and amygdala-dependent conditioning. Nature 2002;3:122-31.
47. Quirk GJ. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. Biol Psychiatry 2006;60:337-43.
48. Martinovich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. Nature Neuroscience 2007;10(9): 1089-93.
49. Dell'osso L, Carmassi C, Del Debbio A, Dell'osso MC, Bianchi C, da Pozzo E, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33(5):899-902.

INFORMATION

Afin d'assurer un suivi régulier de l'acheminement de la revue « Médecine et Armées », merci de faire parvenir à la rédaction tous changements d'adresse d'affectation.

« Médecine et Armées » Mme M. SCHERZI
1 place Alphonse Laveran 75230 Paris Cedex 05

e-mail : medarmees@hiavdg.org
Lotus : martine.scherzi@sante.defense.gouv.fr
Tél. : 01 40 51 47 44
Fax. : 01 40 51 51 76