

STRESS POST-TRAUMATIQUE (PTSD) PHYSIOPATHOLOGIE ET RECHERCHES ACTUELLES

Renaud de Beaurepaire
Groupe Hospitalier Paul Guiraud Villejuif



DU Stress, Traumatisme et Pathologies 2012-2013

Le stress

Le stress normal détermine un état de préparation pour faire face à un danger, il consiste en la mobilisation d'un système organisé:

- augmenter vigilance, attention, concentration, mémoire,
- activation des neurotransmetteurs cérébraux,
- activation du système nerveux sympathique,
- activation de l'axe hypothalamo-surrénalien,
- la structure cérébrale essentielle est l'amygdale.

Le stress est catégorisé comme pathologique quand il est constitué par un ensemble de manifestations qui surviennent en dehors ou à distance d'une situation de danger:

- anxiété chronique: amplification imaginaire d'un danger réel ou non (défaut des systèmes de sécurité),
- stress aigu et PTSD: incapacité de l'organisme à contrôler certains effets physiologiques, immédiatement ou à distance d'un événement stressant,
- charge allostatique: conséquences délétères à long-terme du stress sur l'organisme.

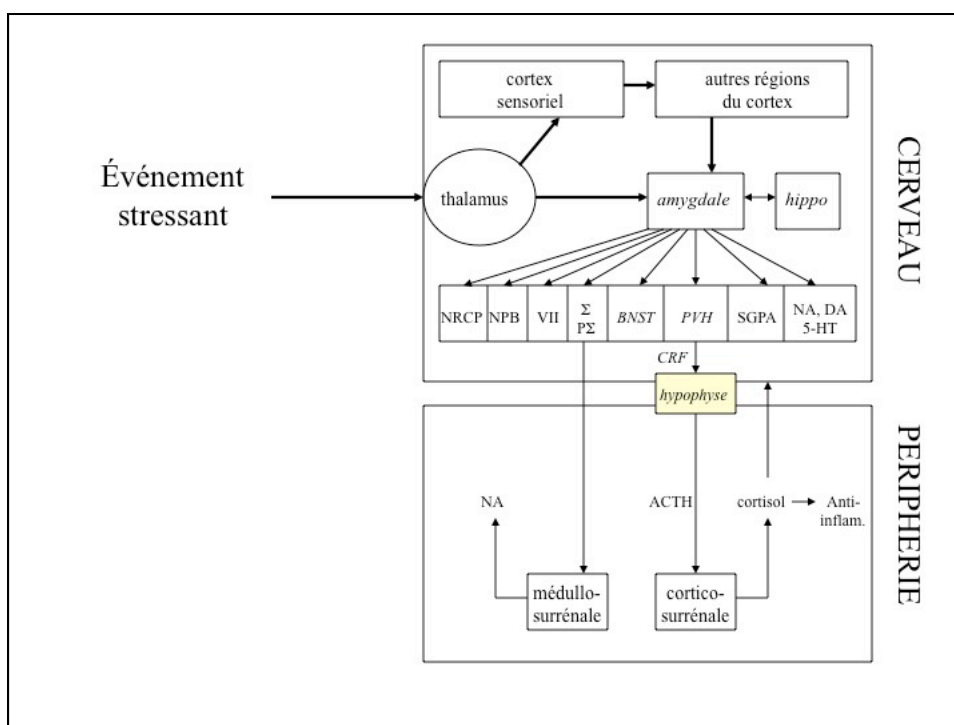
Clinique du PTSD

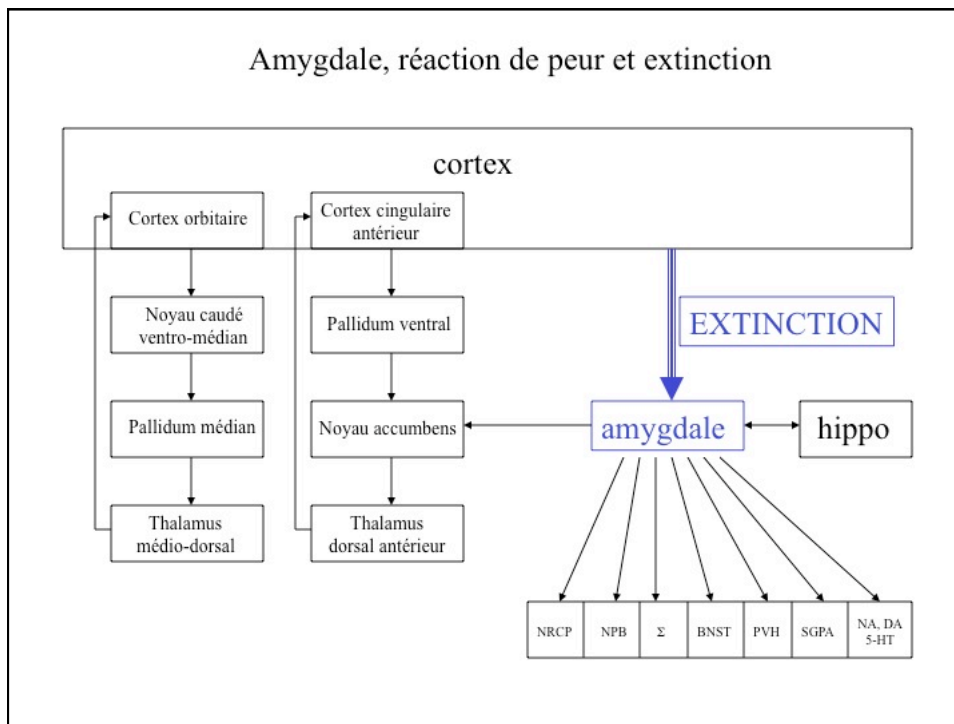
1. Confrontation à la mort
2. L'événement traumatique est revécu:
 - reviviscence de la scène traumatique (cauchemars, illusions, hallucinations, flash-backs, dissociations),
 - détresse en présence d'indices de l'événement,
 - réactivation physiologique en présence d'indices de l'événement,
3. Évitements persistants des stimuli associés au traumatisme,
4. Symptômes témoignant d'une hyper-réactivité physiologique:
 - troubles du sommeil (cauchemars),
 - irritabilité,
 - troubles de la concentration,
 - hypervigilance,
 - réaction de sursaut.

Situation de la question

- Les états de stress traumatiques sont-ils seulement des réactions à des stress, ou résultent-ils d'un trouble développemental?
- Quels sont les circuits anatomiques du stress?
- Quel est le support anatomique cérébral des états de stress post traumatique (PTSD)?
- Quels sont les liens entre les états de stress traumatiques et les supports biologiques de la mémoire?
- Y a-t-il des gènes qui prédisposent au PTSD?
- Quelles sont les bases physiologiques et pharmacologiques des traitements des états de stress post traumatique (PTSD)?

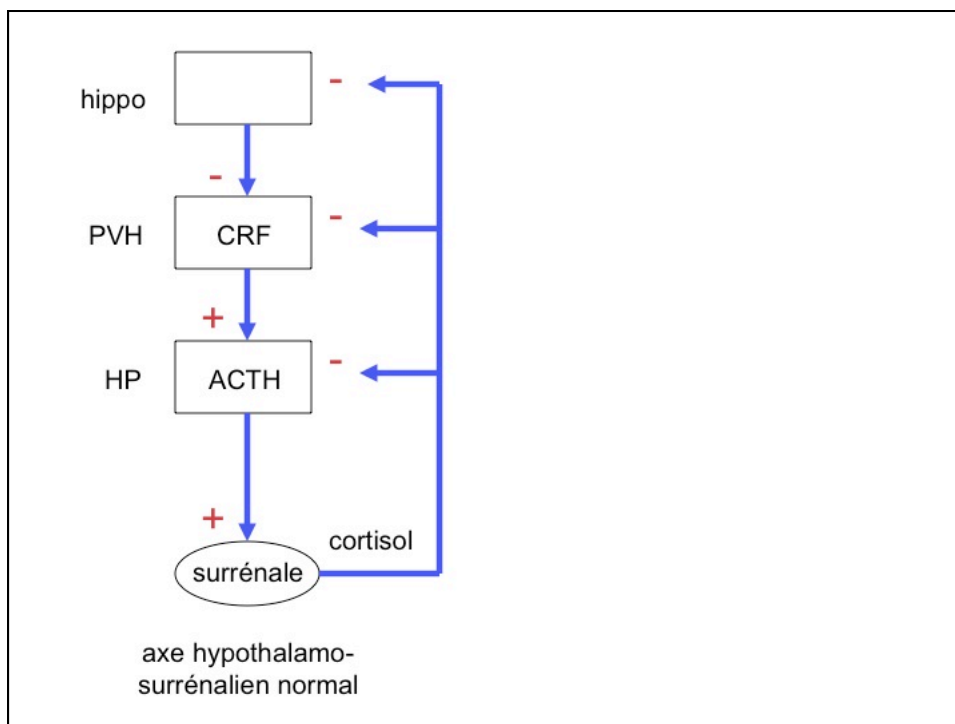
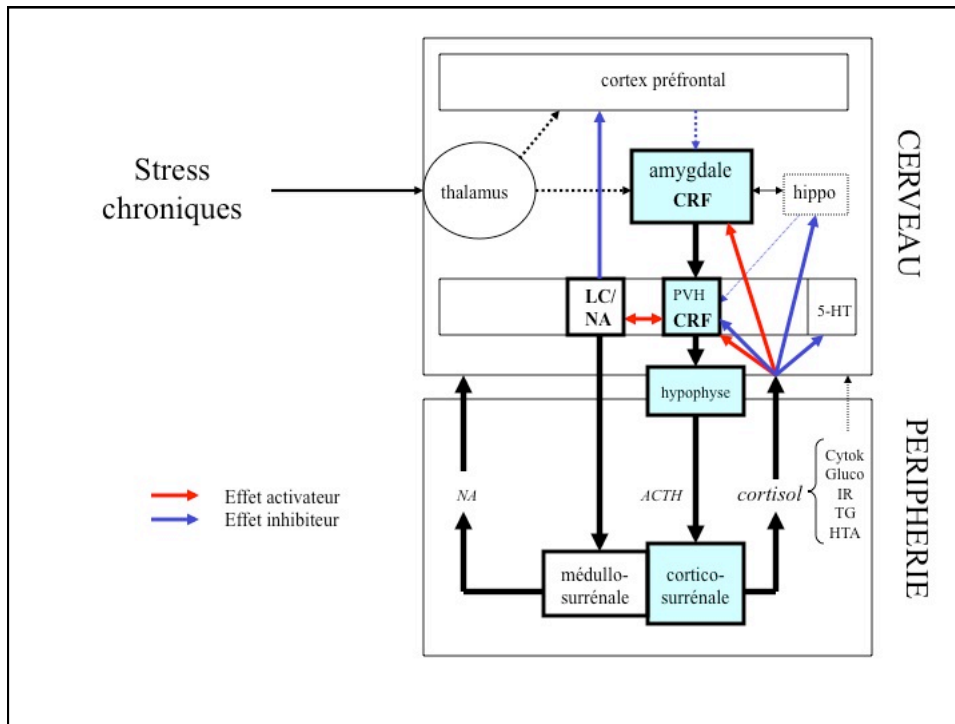
- Facteurs favorisant la survenue d'un PTSD:
 - histoire familiale de maladie mentale,
 - expositions antérieures à des stress traumatiques,
 - capacité cognitive limitée,
 - traumatisme cérébral,
 - traits particuliers de personnalité,
 - toxicomanie,
 - manque de support social,
 - facteurs génétiques (5HTT, DRD2, DAT, GR, BDNF, gaba-B, NPY, APOE2).

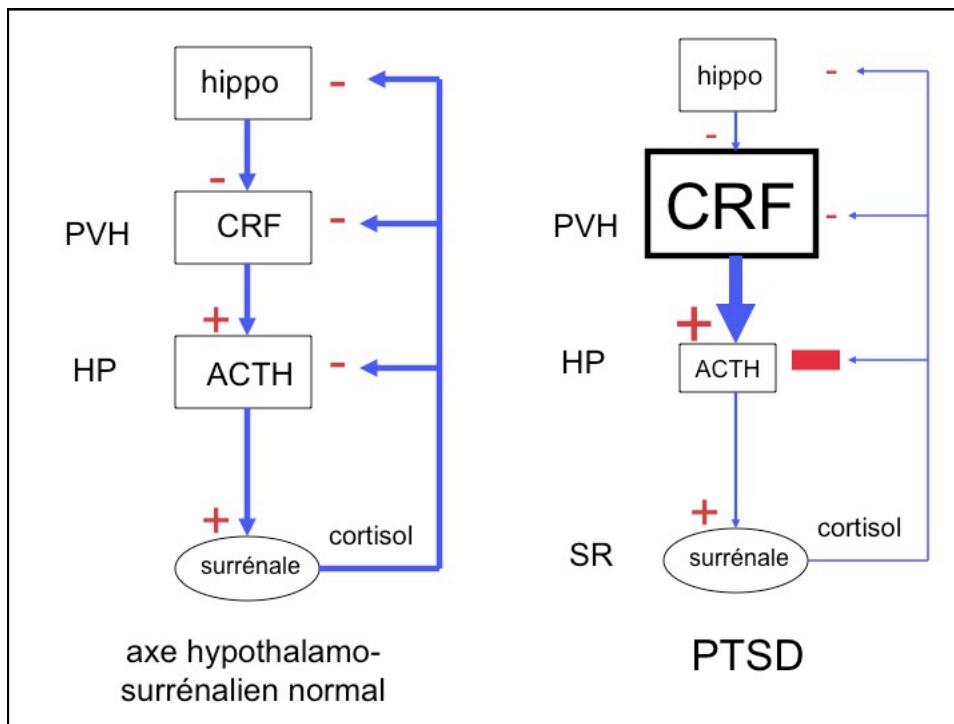




L'extinction

- Devenir naturel de toute trace mnésique,
- Études reposent sur des modèles de conditionnement au stress chez l'animal et chez l'homme,
- Les patients PTSD ont des délais dans l'extinction des réactions de stress,
- Conditionnement et extinction dépendant de la plasticité cérébrale en différents points du circuit du stress,
- Renforcé par des projections inhibitrices du cortex sur l'amygdale,
- Implication importante de neuromédiateurs, particulièrement le glutamate,
- Modifié par les thérapies cognitivo-comportementales (thérapies d'exposition).





Conséquences du dérèglement de l'axe corticotrope dans le PTSD

L'activation de l'axe corticotrope est autant une réaction anti-stress qu'une réaction de stress.

Le cortisol est utile pour:

- normaliser l'activité des systèmes de neurotransmetteurs,
- inscrire et consolider les mémoires de façon appropriée,
- contrôler les réponses du SN sympathique.

Des réponses anormales de l'axe corticotrope au stress ont potentiellement pour conséquence:

- des anomalies de la consolidation des mémoires,
- de favoriser les expériences d'intrusion et l'hyperéveil,
- de favoriser la souffrance psychique,
- d'affecter la plasticité neuronale.

Impact du stress sur la physiologie cérébrale

Les neurotransmetteurs: dopamine, sérotonine, noradrénaline,

Les récepteurs aux corticoïdes:

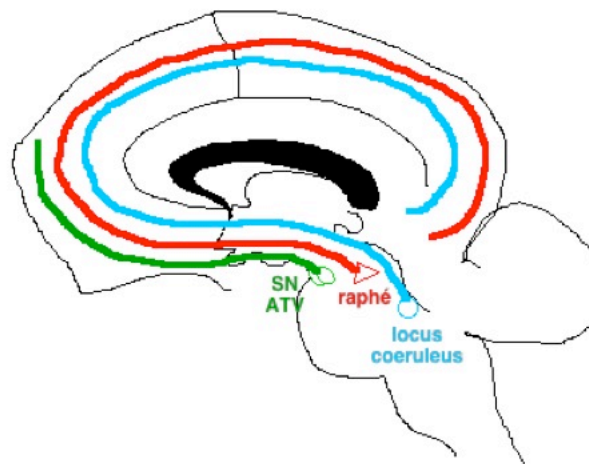
- interagissent avec les neurotransmetteurs,
- agissent sur la réactivité émotionnelle et la mémoire,
- agissent sur la plasticité cérébrale,

Le récepteur GABA/benzodiazépines: effet anti-stress,

Le glutamate: rôle excitateur, potentiellement neurotoxique,

Le calcium: rôle potentiellement neurotoxique,

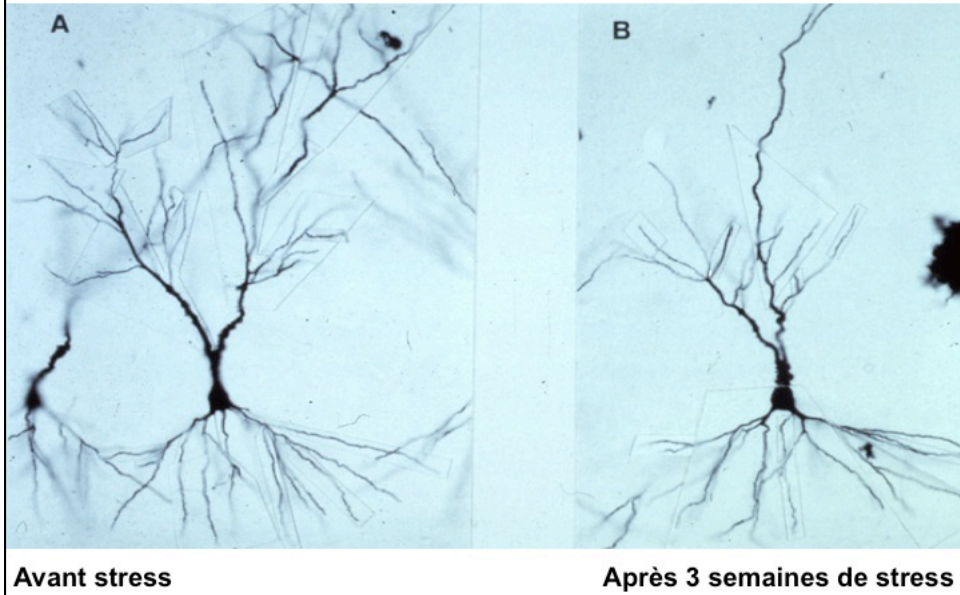
Les facteurs neurotrophiques: BDNF, NGF, voies de l'apoptose.



Faisceaux dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques

Stress/dépression et plasticité neuronale

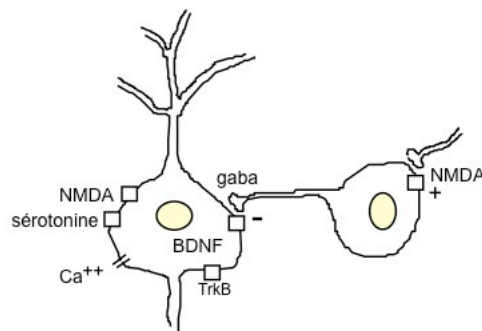
Neurones hippocampiques (rat)



STRESS

↓
CORTICOÏDES
(MR & GR)

- ↓
- sérotonine
 - gaba
 - glutamate
 - calcium
 - facteurs neurotrophiques



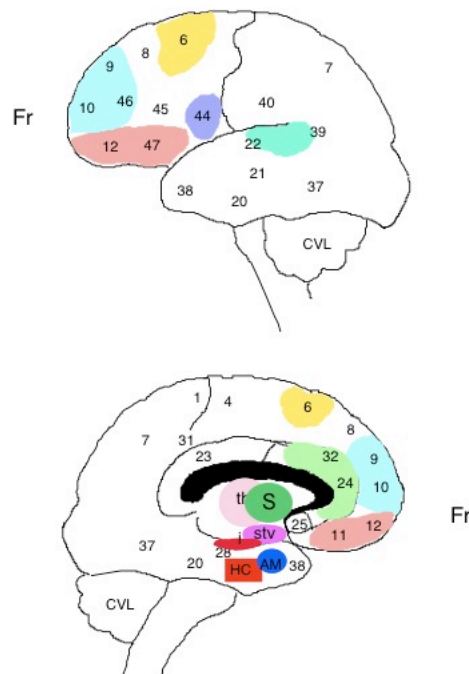
systèmes qui participent
à la dégénérescence neuronale

(d'après McEwen, 2000)

L'hippocampe

- Site de mise en mémoire des événements qui ont marqué l'histoire du sujet (mémoire déclarative),
- Siège d'un des feed-back des corticoïdes sur le cerveau,
- Principal site cérébral de la neurogénèse,
- Structure la plus plastique du cerveau,
- Site privilégié d'action des antidépresseurs,
- Hippocampe atrophié dans:
 - la maladie de Cushing,
 - la maladie d'Alzheimer,
 - les névroses traumatiques,
 - la dépression,
 - les personnalités borderline,
- Un traitement antidépresseur pourrait augmenter le volume de l'hippocampe chez les patients PTSD.

Imagerie
cérébrale
normale

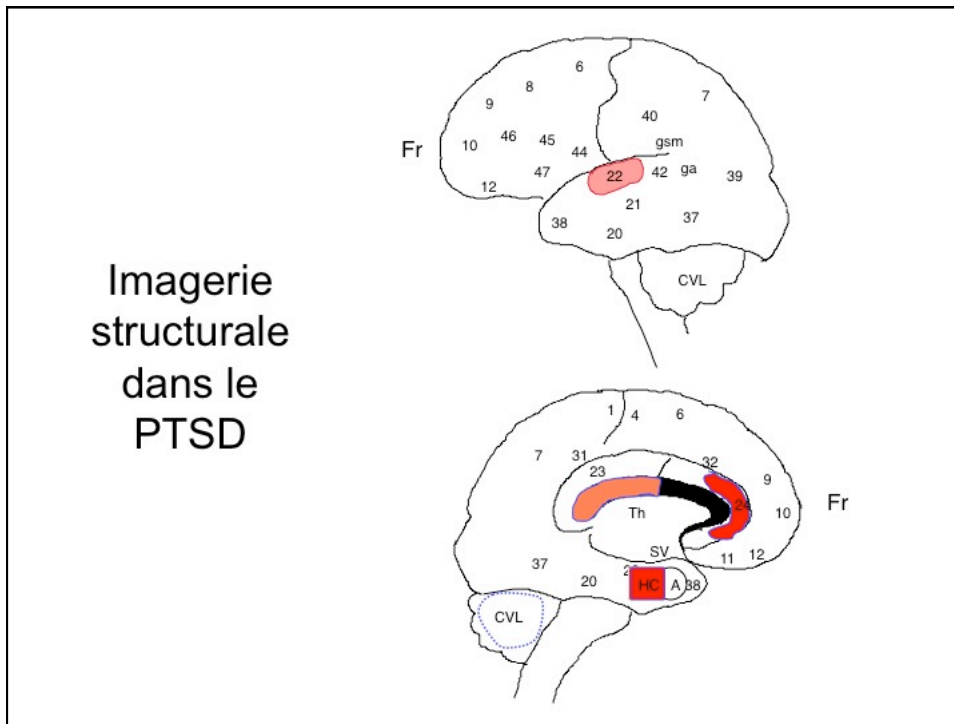


Volume des structures cérébrales dans le PTSD

| Auteurs | Hippo. | Temporal | Corps Cal | Ventric. | Global |
|------------------------|---------|----------|-----------|----------|--------|
| Bremner et al 1995 | ↓ - 8% | | | | 0 |
| Gurvits et al 1996 | ↓ - 22% | | | | |
| Stein et al 1997 | ↓ - 5% | | | | |
| Bremner et al 1999 | ↓ - 17% | | | | |
| De Bellis et al 1999 | 0 | | ↓ | ↑ | ↓ |
| Agartz et al 1999 | 0 | | | | |
| Bonne et al 2001 | 0 | | | | |
| De Bellis et al 2001 | 0 | | | | |
| Carrion et al 2001 | 0 | | | | ↓ |
| De Bellis et al 2002 | | symétrie | | | |
| Vythilingam et al 2002 | ↓ | | | | |

Études biochimiques: teneur cérébrale en NAA

| Auteurs | Hippocampe | Temporal | Cx Cingul. | GTS |
|---------------------------|------------|----------|------------|-----|
| Schuff et al 1997 | ↓ | | | |
| Freeman et al 1998 | | ↓ | | |
| Schuff et al 2001 | ↓ - 22% | | | |
| De Bellis et al 2000 | | | ↓ | ↑ |
| De Bellis et al 2001 | | | ↓ Révers. | |
| Villareal et al 2001 | 0 | | | |
| Mohanakrishnan et al 2003 | ↓ (à G) | | | |
| Ham et al 2007 | ↓ | | ↓ | |



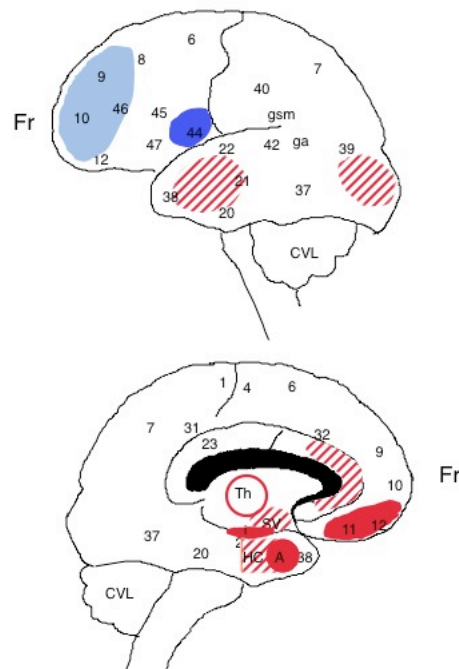
Études fonctionnelles: provocation de symptômes

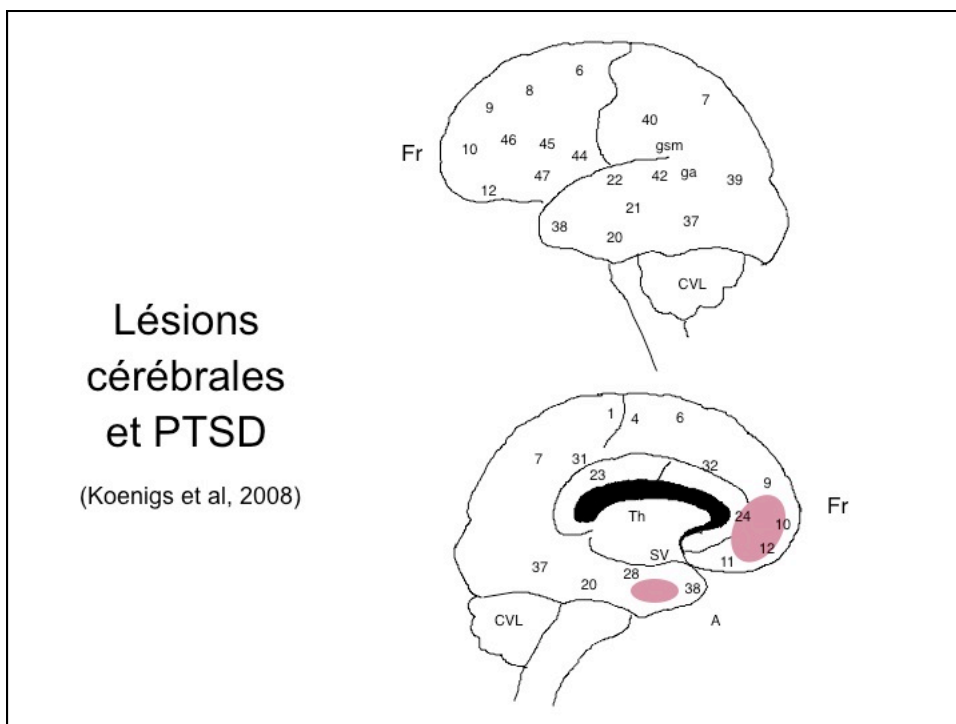
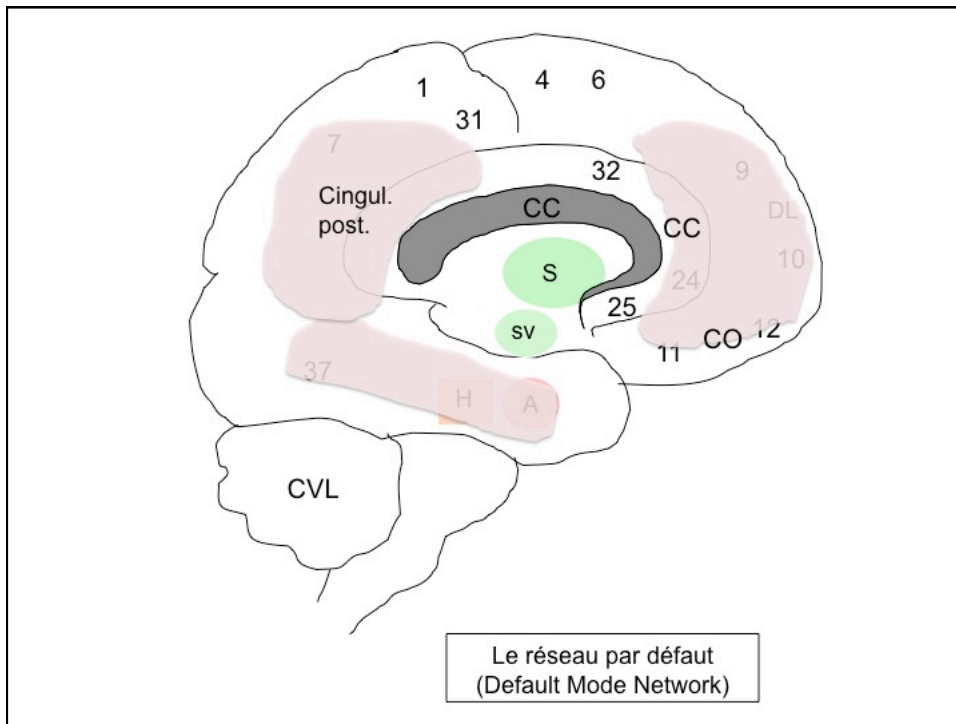
| | Cx PF | Cx O | Cx T | Cx C | Broca | Amy | Hip | STV | Ins |
|----------------------|-------|------|------|------|-------|-----|-----|-----|-----|
| Rauch et al 1997 | | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | | | ↑ |
| Shin et al 1997 | | | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | | | ↑ |
| Bremner et al 1997 | ↓ | | ↑ | | | | | | |
| Bremner et al 1999 | ↓ | | | | | ↑ | | | |
| Liberzon et al 1999 | | | | | | | | ↑ | |
| Shin et al 1999 | ↓ | | | | | | | | |
| Zubieta et al 2001 | ↓ | | | | | | | | |
| Lanius et al 2001 | ↓ | | | | | | | | |
| Fernandez et al 2001 | ↓ | | | | | | | | |
| Osuch et al 2001 | | ↑ | | | | | | | ↑ |

Épreuves d'activation cognitive

| Auteurs | Cx PF | Cx Orb | Cx Par | Cx Cin | Hippo | Amy | Global |
|-------------------|-------|--------|--------|--------|-------|-----|--------|
| Simple et al 1993 | | ↑ | | | ↓ | | ↓ |
| Simple et al 1996 | | | ↓ | | | | |
| Simple et al 2000 | ↓ | | | | | ↑ | |
| Shin et al 2001 | | | | ↓/↑ | | | |
| Rauch et al 2000 | | | | | | ↑ | |
| Shaw et al 2002 | ↓ | | | | | | |

Imagerie fonctionnelle dans le PTSD





Troubles développementaux dans le PTSD et dans les autres maladies du stress

Les traumatismes psychiques pendant l'enfance prédisposent à:

- Divers troubles psychiques à l'âge adulte: anxiété, dépression, PTSD, troubles de la personnalité, toxicomanie,
- Des anomalies de l'activité de l'axe corticotrope, spontanées et en réaction au stress,

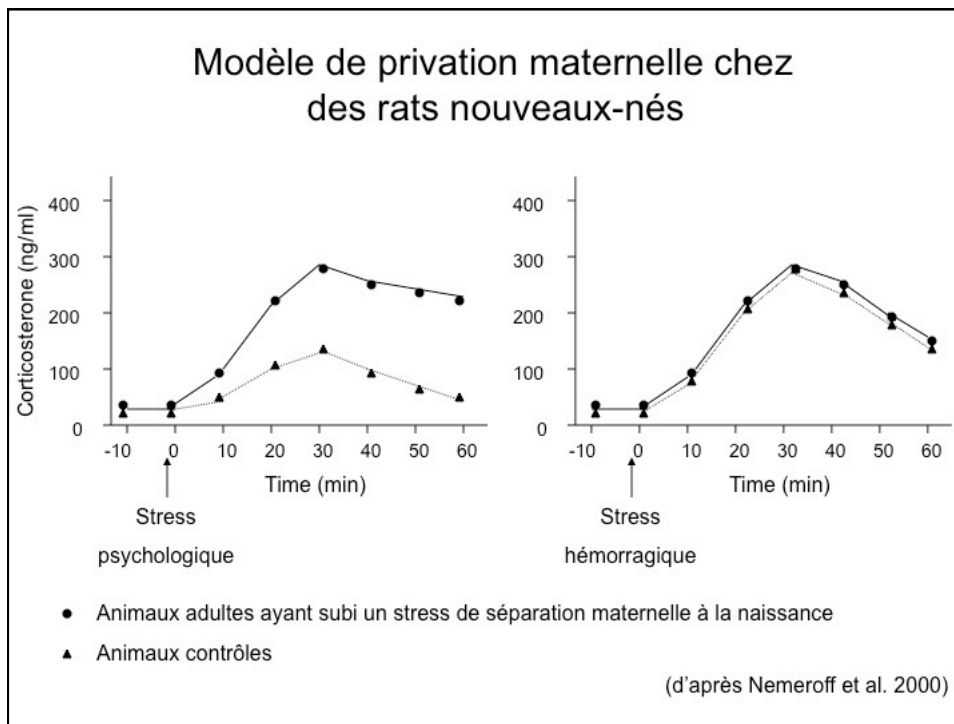
Des facteurs prédisposants génétiques sont probables mais encore inconnus (grand intérêt potentiel du gène du transporteur de la sérotonine [Pezawas et al 2005]),

Les modèles actuels utilisent surtout l'impact des stress précoces sur l'activité de l'axe corticotrope: expériences de privation maternelle.

Modèle de privation maternelle chez des rats nouveaux-nés

Une séparation quotidienne de courte durée des nouveaux-nés de leur mère pendant les 2 premières semaines post-natales pourrait produire les anomalies suivantes à l'âge adulte:

- augmente les réponses de l'axe corticotrope au stress,
- désensibilise les récepteurs au CRF dans l'hypophyse,
- augmente le CRF dans l'hypothalamus,
- augmente le nombre de récepteurs au CRF dans le cerveau,
- active la synthèse de CRF dans des neurones qui n'en synthétisent pas normalement,
- produit des troubles comportementaux (sommeil) caractéristiques de l'anxiété,
- tous ces troubles sont normalisés par les antidépresseurs.



Traumatismes psychiques et hypothèse de l'attachement

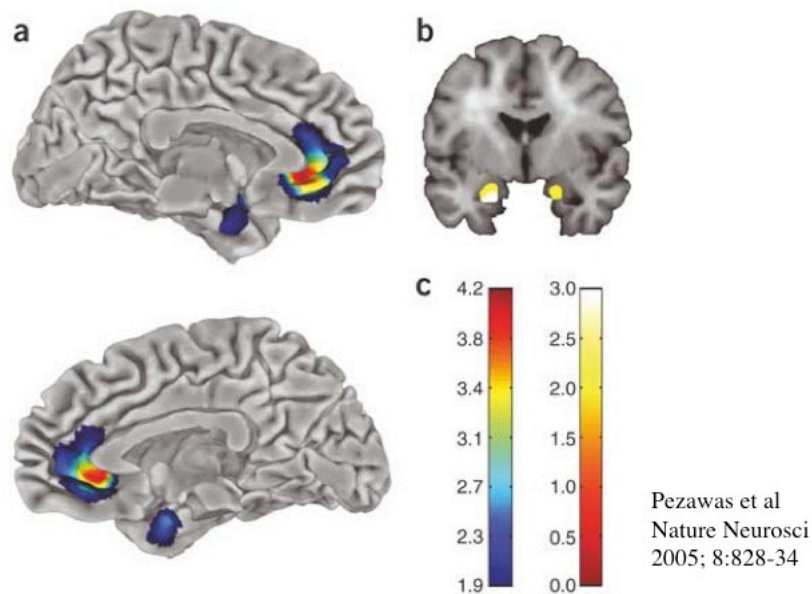
- Bowlby,
- L'importance de la sécurité des attachements,
- L'attachement est un synchronisateur physiologique,
- Les ruptures traumatiques de l'attachement: désynchronisent le sommeil, la vigilance, le système sympathique, les rythmes hormonaux... tous les systèmes physiologiques sont impliqués,
- Les ruptures traumatiques de l'attachement compromettent l'unité de la personne (dissociation psychique) et la capacité à penser ou exprimer ses propres états (alexithymie).

Génétique du stress

C'est un très important domaine de la recherche, pour des résultats jusqu'à présent assez modestes, mais:

- les études chez les jumeaux montrent qu'il existe un risque génétique dans le PTSD (Goldberg et al 1990)
- les études sur les allèles du gène du transporteur de la sérotonine (5HTT) montrent qu'il existe une vulnérabilité aux troubles anxieux et dépressifs quand on est porteur de l'allèle « s », en interaction avec une histoire personnelle de traumatismes psychiques (Caspi et al 2003)
- il existe des liens entre l'allèle « s » du 5HTT et la structure du réseau neuronal amygdalo-cingulaire (Pezawas et al 2005)
- études chez les jumeaux: un hippocampe de petit volume rend vulnérable au PTSD (Gilberston et al 2002)

Smaller grey matter volume in s-carriers vs. l/l genotype



Approche neurochimique du PTSD Systèmes noradrénergiques

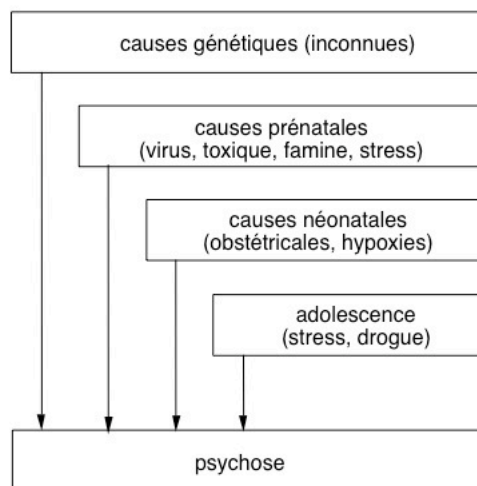
- Il existe une activation sympathique dans le PTSD:
 - ✓ augmentation des catécholamines circulantes,
 - ✓ diminution des récepteurs alpha-2 sur les plaquettes.
- On a retrouvé une augmentation de la noradrénaline dans le LCR des patients.
- La yohimbine (antagoniste alpha-2 présynaptique) diminue l'activité cérébrale chez les patients, ce qui témoigne d'une hyperactivité noradrénergique basale.
- Il pourrait exister centralement une hyperactivité et une hypersensibilité noradrénergique chez les patients, comme en témoignent:
 - ✓ la réaction de sursaut,
 - ✓ l'hypervigilance associée à des troubles de l'attention.
- Les bêta-bloquants pourraient être utiles dans la prévention de l'inscription des mémoires traumatiques (mais les essais cliniques n'ont pas donné les résultats escomptés).
- Le prazosin (antago alpha-1) diminue les cauchemars et les troubles du sommeil.

Approche neurochimique du PTSD Systèmes sérotoninergiques

- Les antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS) constitueraient le meilleur traitement pharmacologique du PTSD.
- Les agonistes sérotoninergiques sont plus anxiogènes chez les patients PTSD que chez les contrôles.
- Il existe des anomalies des réponses hormonales lors des stimulations par les agonistes sérotoninergiques chez les patients PTSD.
- Les sites plaquettaires de recaptage de la sérotonine sont diminués chez les patients.
- Le contenu en sérotonine des diminué dans les plaquettes des patients.
- Certains symptômes du PTSD sont vraisemblablement sous dépendance sérotoninergique (impulsivité, agressivité, idées suicidaires).

Approche neurochimique du PTSD Systèmes dopaminergiques

- Augmentation de la dopamine plasmatique chez les patients.
- Possible hypersensibilité dopaminergique chez les patients.
- Les neuroleptiques atypiques sont parfois efficaces chez certains patients.



Développement du cerveau et hypersensibilisation des systèmes dopaminergiques (liens entre psychose, toxicomanie et PTSD)

Approche neurochimique du PTSD

Systèmes glutamatergiques

- Principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau.
- Implication dans l'inscription des traces mnésiques (dans les peurs conditionnées).
- Implication possible dans les phénomènes de dissociation mentale.
- Implication possible dans les atrophies hippocampiques.
- Les antiépileptiques, qui réduisent l'activité des systèmes glutamatergiques, sont efficaces chez certains patients:
 - La phénytoïne pourrait réverser les atrophies hippocampiques et les troubles de la mémoire chez les patients,
 - La cyclosérine, agoniste partiel d'un sous-type de récepteur au glutamate (NMDA) a montré une efficacité dans des modèles animaux,
 - La dépakine et la lamotrigine pourraient avoir une efficacité par leur effet antagoniste glutamatergique (mais mécanisme d'action du topiramate inconnu).
- Le blocage des récepteurs glutamatergiques au décours du traumatisme pourrait constituer un traitement préventif du PTSD.

Approche neurochimique du PTSD

Systèmes gabaergiques

- Le gaba est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau.
- Les benzodiazépines sont efficaces dans les modèles animaux de peur conditionnée.
- Les récepteurs aux benzodiazépines seraient diminués dans le cortex préfrontal des patients souffrant de PTSD.
- Mais le traitement du PTSD par les benzodiazépines n'est pas satisfaisant.

Conclusion

- La réaction de stress est une réaction normale.
- Le stress est pathologique quand un (des) événement(s) stressant(s) laisse(nt) une trace (traumatique) dans le cerveau qui nuit à son fonctionnement.
- Le cerveau est vraisemblablement vulnérabilisé aux impacts traumatiques pour toutes sortes de raisons, qui concernent l'histoire traumatique personnelle du sujet, son environnement, ses capacités de résilience, et son patrimoine génétique.