

Les troubles anxieux chez les enfants

Lyse Turgeon et Paul L. Gendreau (Eds.)
Solal éditeur, Marseille - 2006.

P.L. GENDREAU ¹
S. RAVACLEY ¹

Chapitre 2

LA NEUROBIOLOGIE DES TROUBLES ANXIEUX

Pour les cliniciens, l'évaluation diagnostique des troubles anxieux se fonde sur la présence d'une variété de symptômes comportementaux, affectifs et cognitifs. Les raisons pour lesquelles ces comportements et cognitions apparaissent au cours de l'ontogenèse sont multiples, impliquant une interaction complexe entre les caractéristiques biologiques de l'individu et l'environnement dans lequel celui-ci se développe (pour plus de détails sur les facteurs psychosociaux, voir Bergeron, Valla, & Gauthier, chapitre 1). Tout trait comportemental ou cognitif est évidemment le produit de l'activité du cerveau. Cette activité cérébrale est non seulement dépendante de la situation présente et de l'expérience de vie de l'individu, mais également des quelques milliers de gènes qui, dans le noyau de chacune des cellules nerveuses, les neurones, permettent au cerveau de fonctionner et de s'adapter. C'est lorsque cette malléabilité biologique fait défaut que des comportements et attitudes deviennent enracinés au point qu'ils nuisent au fonctionnement social de l'individu.

Ce chapitre porte sur les fondements biologiques de l'anxiété et des phénomènes qui, d'un point de vue clinique – et biologique –, y sont associés. Il est souhaitable de commencer par une brève présentation des différents niveaux de l'organisation biologique, du plus simple (les gènes) au plus complexe (le système nerveux), afin de favoriser une perspective plus nuancée des liens entre la génétique, la neurobiologie et les comportements.

1. École de psychoéducation, Université de Montréal, C.P. 6128 Succursale Centreville, Montréal QC, Canada H3C 3J7.

MODÈLE HIÉRARCHIQUE DE L'ORGANISATION BIOLOGIQUE

La figure 1 représente les principales structures de l'organisation biologique. Toute l'information biologique nécessaire pour la construction d'organismes à la fois complexes et fonctionnels se trouve dans une molécule à la fois rudimentaire et fascinante: l'acide désoxyribonucléique (*ADN*). Malgré l'étonnante tâche qui l'attend, l'*ADN*, qui est unique pour chacune des espèces vivantes, est d'une simplicité remarquable. L'*ADN* est un long enchaînement de nucléotides, chaque nucléotide étant composé d'un phosphate, d'un sucre (désoxyribose) et d'une base azotée. Or, il n'existe que quatre bases azotées (adénine, cytosine, guanine et tyrosine) et c'est l'agencement de ces bases qui déterminera la production d'acides aminés, les constituants élémentaires des protéines. Bien que l'*ADN* soit une suite de 2,85 milliards de bases azotées (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004), moins de 5 % de cette longue séquence est fonctionnel et tient l'information propre à la synthèse des protéines. Ce sont ces segments d'*ADN* qui portent le nom de *gènes*. Avant la réalisation du séquençage du génome humain, on estimait le nombre de gènes à environ 100 000. On sait aujourd'hui que ce nombre est beaucoup moindre, se situant entre 20 000 et 25 000 (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

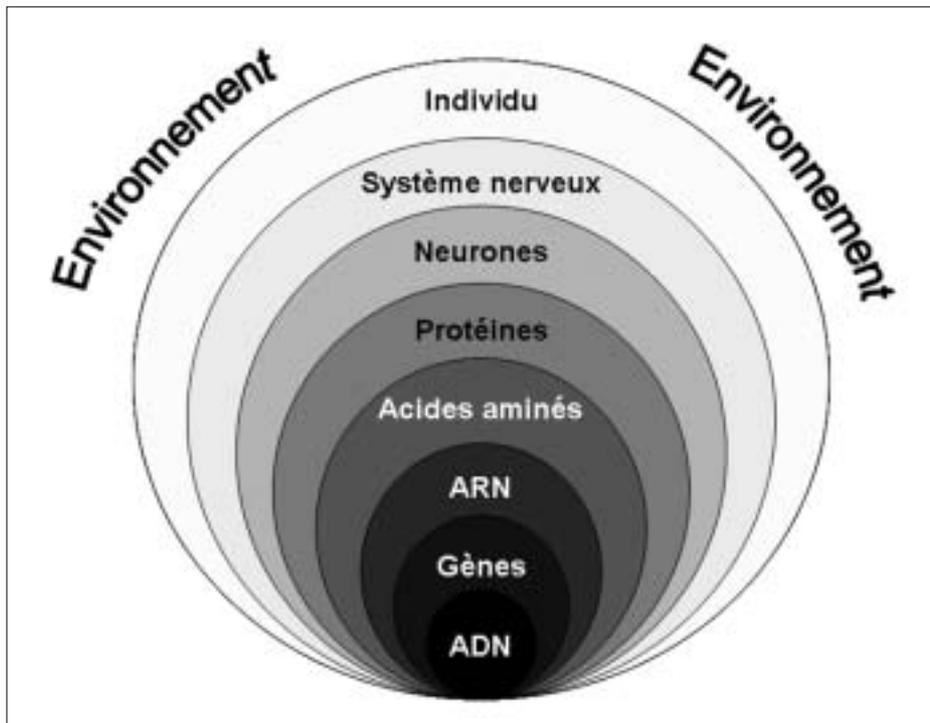


Figure 1. Modèle hiérarchique de l'organisation biologique.

Par l'entremise de l'acide ribonucléique (*ARN*), les gènes transmettent donc l'information nécessaire à la production d'acides aminés. Cependant, des 20 *acides aminés* qui édifieront les milliers de types de protéines indispensables à l'assemblage du corps humain, seulement 10 sont synthétisés à partir des gènes. Les autres acides aminés, dits essentiels, ne peuvent être fabriqués par l'organisme en quantité suffisante et doivent provenir de l'alimentation. Une fois produits, les acides aminés s'enchaînent pour former des *protéines*. Certains acides aminés agissent également comme *neurotransmetteurs*. C'est le cas du glutamate, le neurotransmetteur le plus répandu dans le système nerveux central et qui est associé de près au processus d'apprentissage. Il en est de même de l'acide gamma-amino butyrique ou GABA, un neurotransmetteur inhibiteur de l'activité neuronale qui dérive du glutamate par l'action d'une enzyme de synthèse (une protéine) et qui joue un rôle important dans la manifestation des états anxieux. Toujours par l'intermédiaire d'enzymes, d'autres acides aminés tel le tryptophane (un acide aminé essentiel provenant de l'alimentation) et la tyrosine se convertiront respectivement en sérotonine et en noradrénaline, deux neurotransmetteurs impliqués dans la médiation de plusieurs psychopathologies, incluant les troubles anxieux et la dépression (pour plus de détails sur la synthèse biochimique des neurotransmetteurs, voir Cooper, Bloom, & Roth, 2003).

Contrairement à ce que pensait Georges Ungar en proposant la « scotophobie » comme molécule de la peur du noir (Ungar, Galvan, & Clark, 1968), il n'y a pas de neurotransmetteurs exclusifs à la peur, aux troubles anxieux ni à aucune autre émotion ou psychopathologie développementale. En effet, les neurotransmetteurs n'ont pas de fonctions spécifiques si ce n'est qu'ils stimulent ou inhibent l'activité des *neurones* qui se trouvent à proximité de l'endroit où ils sont libérés. Les neurotransmetteurs permettent donc d'établir, par l'entremise des synapses, des circuits neuronaux dans l'ensemble du système nerveux central. Ce sont ces circuits neuronaux qui sous-tendent les pensées et les comportements caractéristiques des différents troubles anxieux. On sait aujourd'hui que la mémoire à long terme résulte de modifications au niveau des synapses et des neurones. Une cascade de réactions neurochimiques a été précisée, mettant en premier plan le glutamate dans le processus de potentialisation à long terme, un mécanisme neuronal qui provoque une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique (Bennett, 2000; Bliss & Collingridge, 1993; Kandel, 2001). Le glutamate n'est pas le seul modulateur de la mémoire. La libération de noradrénaline et de cortisol lors de situations aversives ou stressantes aurait aussi comme effet d'altérer la configuration des synapses de manière durable et par le fait même d'augmenter la solidité des connexions synaptiques (McGaugh, 2004). Cette hypothèse est supportée par des études démontrant qu'il est possible de diminuer la mémoire émotionnelle par l'administration de propranolol, un bêta-bloquant, c'est-à-dire un antagoniste qui empêche la noradrénaline de se lier aux récepteurs du neurone post-synaptique (Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994).

À part les neurotransmetteurs « acides aminés », les neurotransmetteurs ne sont pas synthétisés dans l'ensemble du système nerveux mais dans des régions circonscrites du cerveau. La noradrénaline, par exemple, est synthétisée dans des neurones dont les corps cellulaires (partie du neurone où se

trouve l'ADN) sont regroupés dans des noyaux sous-corticaux. Le plus gros de ces noyaux est le locus coeruleus, une structure imbriquée dans le tronc cérébral. Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus contactent, par l'entremise de leur axone, plusieurs régions du système nerveux central sur lesquelles ils exercent – avec la participation des autres systèmes de neurotransmission affectés à ces régions – un certain contrôle. L'hypothalamus, centre majeur de la régulation de plusieurs hormones incluant le glucocorticoïde cortisol, principale hormone du stress, de même que l'amygdale, structure par laquelle le conditionnement de peur s'établit, ont d'importantes connections, tant afférentes (en provenance de) qu'efférentes (en direction de), avec le locus coeruleus (Dunn, Swiergiel, & Palamarchouk, 2004). Ainsi, il n'est pas surprenant que l'administration d'une substance comme la yohimbine, qui active le système noradrénergique, produise une panoplie de symptômes psychophysiologiques s'apparentant à un état anxieux (Sallee, Sethuraman, Sine, & Liu, 2000; Yeragani, Tancer, & Uhde, 2003).

Les neurones forment avec les cellules gliales – cellules de soutien à l'efficacité neuronale – l'ensemble du *système nerveux*. Le système nerveux, c'est plus de 100 milliards de neurones, 5 000 milliards de cellules gliales et 500 trillions de connections. Celui-ci se partage en système nerveux central (SNC) et système nerveux périphérique (SNP). Le SNC comprend le cerveau et la moelle épinière, tandis que le SNP inclut une division somatique (contrôlant les muscles) et autonome (contrôlant les autres organes internes). Ainsi, les réactions physiologiques qui tendent à se manifester conjointement chez un individu souffrant d'un trouble panique – tremblement (division somatique), tachycardie et sudation (division autonome) –, sont transformées en signaux électriques puis transférées au SNC par l'entremise des neurones du SNP. Ce sont les neurones du SNC qui, en intégrant l'information sensorielle, façonnent le sentiment anxieux.

Enfin, en haut de la hiérarchie biologique se trouve l'*individu*. On peut sans problème alléguer qu'un individu est plus que la somme de ses gènes ou de ses neurotransmetteurs. Toutes les pièces de cette étonnante mécanique biologique ne peuvent fonctionner sans l'apport de l'environnement dans lequel un individu se développe. Un fœtus exposé à l'alcool ou d'autres toxines durant la période prénatale ne peut espérer se développer de manière optimale. Il en est de même pour les enfants qui naissent dans des familles marquées par l'adversité socio-affective. Nous sommes tous le produit de nos expériences physiques et sociales; ce principe est particulièrement évident lorsqu'on pense à l'étiologie des troubles anxieux. Toutefois, malgré les carences environnementales et/ou psychosociales, malgré l'intensité des événements traumatiques, toute structure biologique, du gène au cerveau, est caractérisée par une malléabilité qui permet à l'individu, souvent suite à un effort soutenu, de se développer favorablement.

GÉNÉTIQUE ET HÉRITABILITÉ

Au point de vue phylogénétique, l'anxiété a été, pour nos ancêtres, un outil indispensable (voir Hofer, 2002 pour une discussion sur le sujet). L'évitement des situations potentiellement dangereuses augmente en effet la probabilité de

survivre et de contribuer, au plan génétique, à l'établissement de la génération subséquente. L'anxiété n'est donc pas un phénomène exclusivement humain. Même les organismes vivants les plus simples comme les bactéries possèdent une certaine capacité d'apprentissage leur permettant de modifier leur comportement et d'éviter une situation ou un endroit qui leur serait fatal. Évidemment, il est difficilement recevable de conclure que certaines bactéries sont plus anxieuses que d'autres par la simple observation d'un comportement de retrait ou d'évitement. Chez les animaux possédant un système nerveux plus sophistiqué, le répertoire comportemental est plus varié et plus semblable au nôtre. Les souris, par exemple, peuvent exhiber plusieurs comportements qui évoquent un état anxieux. Ces comportements diffèrent en termes d'activation motrice; lors d'une situation sociale non familière, par exemple, les souris peuvent éviter tout contact social avec l'autre animal, soit en le fuyant, soit en adoptant une immobilité tonique rigide (*freezing*; Gendreau, Petitto, Gariépy, & Lewis, 1998). Cette immobilité rigide est également observée suite à un conditionnement de peur chez des rats (Blair, Sotres-Bayon, Moita, & LeDoux, 2005; Davis, Rainnie, & Cassell, 1994). Les modèles animaux ont permis de mieux comprendre les fondements génétiques et biologiques de l'anxiété. Plusieurs procédures expérimentales sont disponibles – labyrinthe en croix surélevé, *open field*, *fear-potentiated startle*, test de conflit de Vogel – pour évaluer, par exemple, les effets des anxiolytiques ou encore l'impact de la suppression d'un gène (animaux dits *knockout*) sur les fonctions cérébrales et le comportement. La chimie du cerveau d'une souris est quasi identique à celle du cerveau humain. Nous partageons les mêmes neurotransmetteurs et les mêmes protéines. D'ailleurs, les anxiolytiques qui s'avèrent efficaces chez les souris sont également efficaces pour réduire les symptômes anxieux chez les humains, ce qui confirme la validité des modèles animaux pour l'étude de ce phénomène.

Les comportements indiquant la présence d'un état anxieux chez l'humain sont évidemment plus diversifiés que ceux des animaux. Toutefois, l'évitement des stimuli anxiogènes et l'inhibition comportementale demeurent d'importants indices comportementaux de l'anxiété. Les études bien connues de Jerome Kagan ont démontré qu'environ 20 % des enfants naissent avec une prédisposition à réagir à des stimuli non familiers avec une forte inhibition comportementale et des réactions physiologiques accentuées (Kagan, Snidman, & Arcus, 1998; Kagan, Snidman, Zentner, & Peterson, 1999). Près du tiers de ces enfants présenteront à l'adolescence et à l'âge adulte des symptômes d'anxiété pathologique (Kagan & Snidman, 1999; Schwartz, Snidman, & Kagan, 1999). D'autres études ont rapporté des observations semblables (Prior *et al.*, 2000; Rapee, 2002; van Ameringen, Mancini, & Oakman, 1998). Toutefois, la majorité des enfants démontrant une forte inhibition à l'enfance ne se distingue plus des enfants normaux une fois devenus adolescents. Bien qu'informatives sur la stabilité (ou plutôt le manque de stabilité) de l'inhibition comportementale, ces études développementales ne permettent pas de conclure quoi que ce soit sur les facteurs génétiques et environnementaux qui influencent le développement des troubles anxieux.

Chez les humains, les études examinant les différences entre des paires de jumeaux monozygotes (identiques au plan génétique) et des paires de jumeaux

dizygotes (ayant seulement 50 % de leurs gènes en commun) peuvent nous indiquer l'apport de la génétique – et donc de l'environnement – dans l'étiologie des troubles anxieux. Ces études permettent en effet de « contrôler » l'environnement, puisque les jumeaux de chacune des paires grandissent dans un environnement similaire. Si les paires de jumeaux monozygotes sont en moyenne plus semblables que les paires de jumeaux dizygotes, alors la différence peut être attribuée aux facteurs génétiques. Or, les taux de concordance – c'est-à-dire la présence d'un trouble anxieux chez les deux jumeaux – sont habituellement plus élevés pour les jumeaux monozygotes, ce qui indique une influence génétique (héritabilité). Celle-ci varie de faible (voire nulle) à forte (environ les trois quarts de la variance étant expliqués par les gènes) dépendant de l'étude et du trouble anxieux ciblé chez les enfants ou les adolescents (Bolton *et al.*, 2006; Eaves *et al.*, 1997, Erhinger *et al.*, 2006; Hettema, Neale, & Kendler, 2001; Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999; Middeldorp *et al.*, 2005; Ogliari *et al.*, in press; Stein, Jang, Taylor, Vernon, & Livesley, 2002; van Grootheest, Cath, Beekman, & Boomsma, 2005).

Quelques études indiquent une héritabilité plus élevée chez les filles que chez les garçons concernant l'anxiété de séparation et l'anxiété généralisée. Par exemple, Eaves *et al.* (1997) rapportent, après entrevue avec la mère, une héritabilité de 0,74 pour les filles et de 0,04 pour les garçons concernant l'anxiété de séparation. Pour le même échantillon, on a calculé, sur la base du *Revised Children Manifest Anxiety Scale*, un coefficient d'héritabilité variant de 0,40 à 0,58 chez les filles, tandis qu'il variait de 0,10 à 0,15 chez les garçons, les scores les plus élevés étant observés chez les plus jeunes (Topolski *et al.*, 1999). La détermination du coefficient d'héritabilité est, en effet, fortement tributaire de la mesure. Dans l'étude d'Eaves *et al.* (1997), l'héritabilité de l'anxiété de séparation tombe à 0,31 chez les filles et monte à 0,19 chez les garçons lorsqu'on se base sur l'entrevue avec l'enfant. Cette contrainte reliée à l'informant est également observée pour la dépression (Happonen *et al.*, 2002) de même que pour des comportements de type extériorisé comme les troubles de conduite ou l'agression (Pérusse & Gendreau, 2005). Finalement, les taux de concordances ont tendance à diminuer avec l'âge (Boomsma, van Beijsterveldt, & Hudziak, 2005). Les expériences personnelles, qui tendent à se diversifier en vieillissant, pourraient expliquer les raisons pour lesquelles les mesures d'héritabilité concernant les troubles anxieux diminuent avec le temps. D'autre part, la pertinence d'utiliser des jumeaux pour estimer l'influence génétique a été contestée, entre autres parce que les jumeaux monozygotes ont tendance à être exposés davantage aux mêmes influences environnementales que des jumeaux dizygotes (Guo, 2001; Horwitz, Videon, Schmitz, & Davis, 2003; Joseph, 2002).

Malgré la divergence des résultats et les limites méthodologiques inhérentes, les études de jumeaux nous indiquent tout de même que les gènes jouent un rôle important dans l'étiologie des différents troubles anxieux. Cependant, elles ne permettent aucunement d'identifier les gènes qui pourraient être associés à leur développement. Le score d'héritabilité (h^2) obtenu avec les études de jumeaux est un concept mathématique qui vise à quantifier la force de l'influence génétique. D'un point de vue mathématique, $h^2 = 2 \times (r_m - r_d)$, où r_m est la corrélation (ou concordance) entre jumeaux

monozygotes et r_d la corrélation entre jumeaux dizygotes. Par exemple, si 87 % des jumeaux monozygotes et 50 % des jumeaux dizygotes sont concordants pour un trouble anxieux, l'héritabilité est estimée à 0,74 [$2 \times (0,87-0,50)$]. Une héritabilité de 0,74 pour un trouble anxieux ne signifie pas que ce trouble est 74 % génétique et 26 % environnemental, ou encore que 74 % des individus possédant ces gènes hypothétiques seront anxieux. Cela suggère que la *probabilité* de manifester ce phénotype (trouble anxieux) est biaisée ou influencée par les gènes. Plus h^2 est élevé, plus l'influence génétique serait importante. Toutefois, l'héritabilité de phénotypes complexes tels les troubles anxieux n'atteint jamais 100 % ; il existe toujours une marge de manœuvre, une certaine malléabilité qui permet à l'environnement de modifier le phénotype. Cet indéterminisme génétique est valide pour tous les troubles psychiatriques, incluant l'autisme et la schizophrénie (ce ne sont pas toutes les paires de jumeaux monozygotes qui sont concordantes pour ces troubles). Les gènes ne sont pas des molécules imperturbables, insensibles aux conditions environnementales pré- et post-natales. Ainsi, l'apparition d'un phénotype comme un trouble anxieux dépend à la fois des gènes hérités des parents et de l'environnement dans lequel l'individu se développe. La figure 2 se veut une estimation de l'héritabilité des troubles anxieux (Bolton *et al.*, 2006 ; Ehringer *et al.*, 2006 ; Hettema, Annas, Neale, Kendler, & Fredrikson, 2003 ; Hettema *et al.*, 2001 ; Middeldorp *et al.*, 2005) par rapport à certains autres troubles neuropathologiques (Heath *et al.*, 1997 ; McGuffin *et al.*, 2003 ; Muhle, Trentacoste, & Rapin, 2004 ; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003 ; Viding, Blair, Moffitt, & Plomin, 2005). On peut y remarquer que les troubles anxieux ont tendance à se trouver en bas de l'échelle d'héritabilité, ce qui suggère un rôle prépondérant de l'environnement dans l'étiologie de ces psychopathologies développementales.

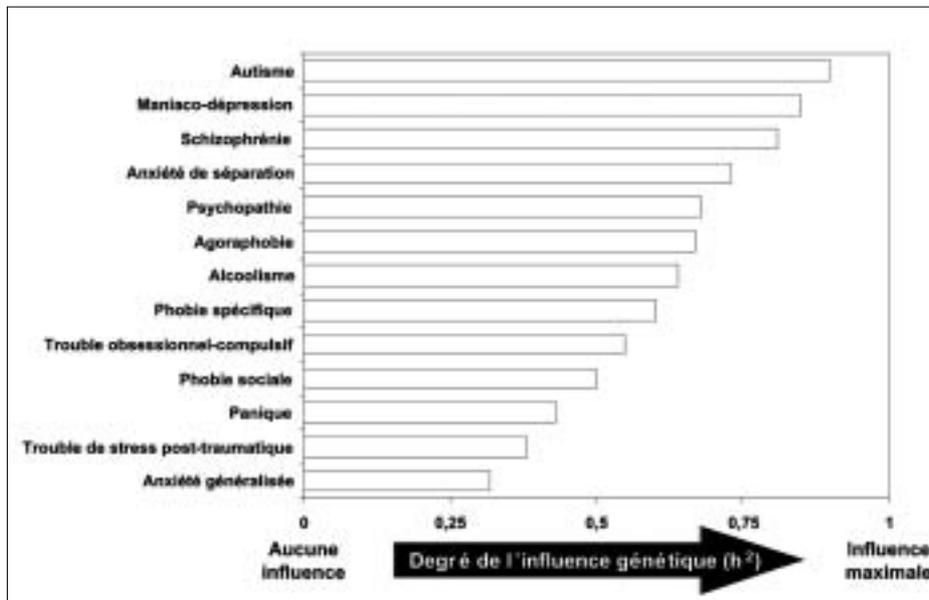


Figure 2. Degré de l'influence génétique (héritabilité) pour diverses neuropathologies.

Un très bel exemple de l'interaction gènes-environnement est représenté dans l'étude de Caspi *et al.* (2003). On y démontre que les individus possédant une ou deux copies d'un gène qui occasionne une densité moins importante de transporteurs de la sérotonine dans les régions cérébrales innervées par les neurones sérotoninergiques (un transporteur est une protéine permettant la recapture du neurotransmetteur dans le neurone présynaptique) sont, comparativement aux individus qui ne possèdent pas ce gène, plus à risque de dépression et de suicide lorsqu'ils sont exposés à un nombre élevé de stressseurs environnementaux. En fait, il serait peut-être plus juste de dire que certains individus sont dotés de gènes leur conférant une certaine protection contre l'adversité. Cette capacité à surmonter l'adversité que l'on surnomme résilience représente un domaine de recherche de plus en plus fertile en psychologie du développement.

Il n'existe toujours pas d'étude qui ait examiné l'interaction des gènes et de l'environnement dans l'étiologie des troubles anxieux chez l'humain. Il existe approximativement 25 000 gènes chez l'humain – dont sans doute plus de la moitié sert au développement du système nerveux – et il serait en effet laborieux de vouloir investiguer la contribution de chacun de ces gènes dans l'étiologie d'un phénotype aussi complexe que l'anxiété. Les chercheurs s'intéressent donc aux gènes « candidats », c'est-à-dire des gènes qui, en codant pour des protéines (par ex., récepteurs, transporteurs, enzymes) impliquées dans les systèmes de neurotransmission associés aux troubles anxieux, devraient normalement être associés à certaines manifestations de l'anxiété. Comme nous le verrons dans la section suivante, le système de neurotransmission sérotoninergique est une cible tout indiquée pour ce genre d'études, étant donné l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine à réduire certains symptômes liés à l'anxiété.

Les gènes se présentent sous différentes formes dans la population (allèles). Grâce à ce polymorphisme génétique, il est possible de vérifier si la présence d'allèles spécifiques affecte la probabilité qu'un trouble anxieux se manifeste. Lesch *et al.* (1996) ont publié la première étude démontrant une prévalence plus élevée d'une symptomatologie de type anxieux chez des hommes possédant une variante d'un gène qui altère le fonctionnement du système sérotoninergique. Chez les individus porteurs d'un ou deux allèles nommés « s » (pour « *short* »), le nombre de transporteurs de la sérotonine est réduit, ce qui diminue l'activité de ce système de neurotransmission. Ces individus avaient un score légèrement plus élevé sur l'échelle « Neuroticisme » du NEO-PR (un questionnaire identifiant cinq dimensions de la personnalité). On a confirmé cette association chez des femmes (Greenberg *et al.*, 2000, voir aussi Sen, Burmeister, & Ghosh, 2004). Toutefois, non seulement la mesure utilisée dans ces études est conceptuellement éloignée des troubles anxieux, mais, comme dans la plupart des études en génétique du comportement, la contribution de ce gène unique est faible, *expliquant moins de 4 % de la variance totale*. Bien que d'autres études génétiques aient confirmé tant chez les animaux (Belzung, 2001; Holmes, Murphy, & Crawley, 2003; Lesch, Zeng, Reif, & Gutknecht, 2003) que chez l'humain (Lee *et al.*, 2005; Leonardo & Hen, 2006; Norton & Owen, 2005) le lien entre le système sérotoninergique et certains indices

comportementaux de l'anxiété, il faut surtout retenir que ce système de neurotransmission a été impliqué dans un grand nombre de neuropathologies (dépression, schizophrénie, maladie d'Alzheimer, troubles alimentaires et autres), ce qui en fait difficilement un « neurotransmetteur de l'anxiété ». Toutefois, comme nous le verrons dans la section suivante, la modulation du système sérotoninergique par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine est efficace pour améliorer le fonctionnement social et affectif des individus anxieux.

Le système GABAergique est reconnu depuis longtemps comme un important modulateur de l'anxiété (voir ci-dessous). Or, à notre connaissance, aucune étude n'a encore examiné la possibilité que des gènes impliqués dans le fonctionnement de ce système de neurotransmission soient associés à la manifestation et au développement des troubles anxieux. Une étude a établi un lien entre la présence d'un gène codant pour une des nombreuses protéines qui composent le récepteur GABA-A et un degré moindre d'extraversion (Uhart, McCaul, Oswald, Choi, & Wand, 2004). De plus, en réponse à un stresser, les individus possédant un ou deux allèles de ce gène démontraient, comme les personnes souffrant d'un trouble (ou état) de stress post-traumatique, une atténuation de la réponse cortisolique. La rareté des études sur la génétique du système GABAergique peut être expliquée d'une part par la structure fort complexe des récepteurs en jeu et, d'autre part, par l'abondante distribution des récepteurs GABA dans l'ensemble du système nerveux central. Pour l'instant, seules quelques études sur des souris dites « *knockout* » (dont un gène spécifique a été supprimé) ont permis de confirmer, du moins partiellement, le rôle de ce système de neurotransmission dans l'étiologie de l'anxiété (Chandra, Korpi, Miralles, De Blas, & Homanics, 2005; Mombereau *et al.*, 2004). Chez l'humain, l'intérêt des chercheurs pour la génétique du GABA a surtout porté sur l'alcoolisme (Goldman, Oroszi, & Ducci, 2005) ou encore l'épilepsie (Mulley, Scheffer, Harkin, Berkovic, & Dibbens, 2005). Étonnamment, on en connaît encore moins sur la génétique du système noradrénergique – un autre système de neurotransmission associé à la manifestation de l'anxiété – en lien avec les différents troubles anxieux.

La génétique des désordres neuropsychiatriques complexes tels les troubles anxieux est un domaine qui offre à la fois promesses et limitations. Propping (2005), un chef de file en génétique des troubles psychiatriques, souligne plusieurs problèmes, particularités ou défis de ce domaine de recherche, dont la difficulté d'établir un diagnostic précis (et sans la présence conjointe d'un autre trouble) et le besoin d'examiner un endophénotype, c'est-à-dire un phénotype intermédiaire entre les gènes et les symptômes comportementaux et/ou cognitifs (la transmission sérotoninergique par exemple). Par ailleurs, la défaillance d'un système de neurotransmission (causée par la présence d'un gène ou d'une combinaison de gènes) peut être compensée par l'activité d'un autre système de neurotransmission, masquant ainsi l'effet génétique. Finalement, la très forte propension à publier les résultats positifs et à laisser de côté les études sans résultats probants biaise les conclusions concernant l'importance de la génétique dans l'étiologie des troubles.

NEUROANATOMIE

Il faudrait être adepte de la phrénologie pour avancer l'idée que l'anxiété, ce phénomène aux multiples origines et expressions, est localisée dans une région précise du cerveau et qu'il suffirait d'une simple excision de cette région pour en éliminer toutes les traces. Les traces mnésiques qui se forment lors d'un apprentissage douloureux (traumatisme) ou lors d'une situation embarrassante (gêne) résultent d'une transformation cohérente des réseaux neuronaux qui étaient en place au moment de l'événement. Cette nouvelle configuration est le fruit d'une activité électrique intense qui mobilise un vaste réseau de neurones situés dans diverses régions du système nerveux central et du système nerveux périphérique. Grâce aux nombreuses études chez les animaux et aux nouvelles techniques d'observation du cerveau vivant, il a été possible de préciser cette circuiterie cérébrale qui sous-tend l'expression de la peur et de l'anxiété.

L'AMYGDALÉ ET LE CIRCUIT CÉRÉBRAL DE LA PEUR

L'amygdale est la pierre angulaire des modèles neuroanatomiques de la peur et de l'anxiété (Rosen & Schulkin, 1998). Plusieurs études ont en effet démontré l'importance de l'amygdale dans la manifestation des troubles anxieux chez les humains. Le volume de l'amygdale (gauche) est réduit chez des enfants souffrant de troubles anxieux (Milham *et al.*, 2005) et cette région est davantage activée lors de la présentation de photos d'araignées à des individus ayant une phobie spécifique (Schienle, Schafer, Walter, Stark, & Vaitl, 2005; Straube, Mentzel, & Miltner, 2006) ou encore lors de la présentation de photos de contextes ou d'objets insalubres à des patients souffrant du trouble obsessionnel-compulsif (van den Heuvel *et al.*, 2004). Une activité accrue de l'amygdale a également été observée durant le visionnement de photos de guerres par des vétérans ayant un stress post-traumatique (Phan, Britton, Taylor, Fig, & Liberzon, 2006; Shin *et al.*, 1997).

Lorsqu'une lésion bilatérale de l'amygdale est réalisée chez des singes nouveau-nés, ceux-ci démontrent, six mois plus tard, une absence de peur face à des objets potentiellement dangereux (par ex., serpent). Ils exhibent toutefois une crainte anormale lorsqu'ils sont mis en contact avec d'autres singes (Prather *et al.*, 2001). L'opération a des effets différents lorsqu'elle est effectuée chez l'animal adulte: l'absence de peur face à des objets demeure, mais la crainte sociale n'est plus et les contacts sociaux sont plus nombreux (Amaral, 2003). L'amygdale n'est pas seulement impliquée dans l'expression de la peur ou de l'anxiété, car plusieurs autres anomalies comportementales sont observées après une lésion accidentelle ou chirurgicale de l'amygdale. On a observé, par exemple, et ce tant chez les chimpanzés que chez les humains qui ont subi une amygdaléctomie bilatérale, une hyperoralité (tendance à mettre tout objet dans la bouche), une hypermétamorphose (besoin irrésistible d'explorer et de tout toucher) et une hypersexualité (Carroll, Goforth, & Raimonde, 2001; Pitt, Kriel, Wagner, & Krach, 1995). Ces comportements composent avec d'autres anomalies le syndrome de Klüver-Bucy.

Les travaux de Joseph LeDoux (Blair *et al.*, 2005; LeDoux, 2000) et de Michael Davis (Davis, Myers, Chhatwal, & Ressler, 2006; Davis *et al.*, 1994) en particulier ont permis de préciser le rôle du complexe amygdalien (l'amygdale comporte plus d'une dizaine de noyaux structurellement et fonctionnellement différents) dans le conditionnement de la peur. Dans ces expériences, on expose des rats à un signal visuel (lumière) ou auditif (brève tonalité) qui est immédiatement suivi d'une décharge électrique issue du plancher de métal. Rapidement, l'animal associe le stimulus neutre (lumière ou son) au stimulus aversif (choc) et manifeste une profonde rigidité tonique – *freezing* – lorsqu'il perçoit la lumière ou le son. Cette appréhension peut durer plusieurs secondes voire quelques minutes selon l'intensité du conditionnement. De plus, si la décharge électrique est remplacée par un stimulus sonore, on observe chez l'animal une réaction motrice (sursaut) exagérée. Ainsi, grâce à cette procédure relativement simple, les chercheurs ont cartographié les circuits neuronaux responsables de ce conditionnement. Ces circuits, trop complexes pour être détaillés ici, mettent principalement en jeu non seulement l'amygdale mais aussi le thalamus (porte d'entrée de l'information sensorielle et important centre intégrateur de l'activité cérébrale), l'hypothalamus (centre régulateur de la libération de plusieurs hormones), la substance grise centrale (une structure du tronc cérébral et centre du *freezing*), l'hippocampe (structure responsable de la formation de la mémoire) et deux régions corticales, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur (ou cingulum), toutes deux impliquées dans le contrôle des émotions et des comportements sociaux. Les observations *in vivo* de l'activité du cerveau humain ont également montré l'activation de ces régions cérébrales lors du traitement de stimuli connotant la peur (Das *et al.*, 2005).

Le cortex préfrontal joue un rôle important dans l'inhibition de l'activité des régions sous-corticales et des réponses comportementales inappropriées. Chez les animaux, une lésion du cortex préfrontal médial (c'est-à-dire vers la ligne qui sépare les deux hémisphères cérébraux) ne perturbe pas l'apprentissage d'une nouvelle peur, mais l'extinction de cet apprentissage se voit retardée (Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006). Des anomalies du cortex préfrontal, en particulier au niveau des connexions neuronales liant le cortex préfrontal au striatum, seraient également responsables du manque d'inhibition comportementale et des mouvements répétitifs caractéristiques du trouble obsessionnel-compulsif (Rosenberg & Keshavan, 1998). Le volume du striatum, particulièrement au niveau du noyau caudé, est réduit chez ces individus (Robinson *et al.*, 1995). On rapporte également des différences au niveau de la matière blanche du cortex cingulaire (Szeszko *et al.*, 2005). D'ailleurs une certaine réduction des comportements compulsifs est habituellement observée après lésions chirurgicales de ces différentes régions (Polosan, Millet, Bougerol, Olié, & Devaux, 2003).

L'HIPPOCAMPE ET L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN

L'hippocampe, centre de la formation de la mémoire, a reçu beaucoup d'attention ces dernières années, en lien principalement avec le trouble de stress post-traumatique. Un volume réduit de l'hippocampe a été constaté chez

d'anciens combattants présentant ce trouble anxieux, comparativement à ceux qui ne l'avaient pas développé (Bremner *et al.*, 1995; Vythilingam *et al.*, 2005). Une observation semblable a été faite chez des grands brûlés (Winter & Irle, 2004) de même que chez des policiers (Lindauer, Olf, van Meijel, Carlier, & Gersons, 2006). Ces études démontrent en moyenne des réductions du volume de l'hippocampe d'environ 7 % pour les personnes souffrant d'un stress post-traumatique (Smith, 2005). Chez des animaux soumis à un conditionnement de peur, la formation de nouveaux neurones (neurogenèse) dans l'hippocampe se trouve réduite du tiers (Pham, McEwen, LeDoux & Nader, 2005). Une perte de volume de 7 % peut paraître minime au plan statistique, mais pour une structure aussi importante que l'hippocampe, une telle réduction peut avoir des répercussions majeures au plan fonctionnel et clinique.

Comment expliquer cette atrophie hippocampique ? Lors d'une situation aversive ou d'un événement chargé émotionnellement, le système nerveux central envoie par l'entremise de l'hypothalamus un signal hormonal (la corticolibérine) à l'hypophyse, petite glande située sous l'hypothalamus. L'activation de l'hypophyse par la corticolibérine (en anglais *CRH/corticotropin-releasing hormone* ou *CRF/corticotropin-releasing factor*) provoque la libération de l'hormone corticotrope ou corticostimuline (plus connue sous l'acronyme anglais, ACTH pour *adrenocorticotropic hormone*). L'ACTH, captée par les capillaires, accède à la circulation sanguine et active une glande endocrine du système nerveux périphérique située au-dessus des reins. Cette glande, la glande surrénale, sécrète plusieurs hormones dont le cortisol et l'adrénaline. L'ensemble de ces structures constitue l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) bien connu sous l'appellation « *HPA axis* » (*hypothalamic-pituitary-adrenal*). Ainsi libéré, le cortisol rejoint le système nerveux central et produit, sous des conditions normales, un effet inhibiteur sur l'hypothalamus, ce qui interrompt l'activation de l'axe HHS. Toutefois, lorsque la régulation de l'axe est perturbée par un stress intense ou chronique, le cortisol peut être libéré de manière continue. Trop de cortisol est mauvais pour le cerveau, particulièrement l'hippocampe qui est riche en récepteurs glucocorticoïdes, ces récepteurs qui permettent au cortisol d'influencer l'activité neuronale (Sapolsky, 1996; 2000). C'est ce mécanisme qui a été proposé pour expliquer l'atrophie hippocampique des patients souffrant de stress post-traumatique.

Toutefois, certains ont avancé que le volume de l'hippocampe pourrait être davantage un signe précurseur de l'apparition du stress post-traumatique qu'une conséquence de celui-ci. Lorsque Gilbertson et ses collègues ont mesuré l'hippocampe de vétérans de l'armée qui avaient développé un stress post-traumatique, et ont comparé leurs mesures avec celles effectuées sur des vétérans sans stress post-traumatique, ils ont remarqué l'habituelle atrophie hippocampique (Gilbertson *et al.*, 2002). Or, ils avaient eu la brillante idée de ne cibler que des jumeaux dont seulement un avait participé à une guerre, et ils ont pu constater que l'hippocampe du jumeau qui était allé à la guerre et qui avait développé un stress post-traumatique était de même dimension que celui de son frère qui était resté au pays et qui n'avait pas développé ce trouble. Autrement dit, un « petit » hippocampe prédisposerait au développement du stress post-traumatique en présence d'un événement précipitant, tandis qu'un hippocampe plus volumineux aurait un effet protecteur. Toutefois, certaines

études ne rapportent aucune corrélation entre le volume de l'hippocampe et la présence de stress post-traumatique, et ce quel que soit le moment de la mesure, que ce soit six mois après l'événement (Bonne *et al.*, 2001) ou encore plusieurs décennies comme dans le cas de survivants de l'Holocauste (Golier *et al.*, 2005). L'ambiguïté des observations sur la relation entre le stress et le volume hippocampique est accentuée lorsqu'on examine cette question chez les enfants souffrant de stress post-traumatique. En effet, les enfants ayant développé un tel trouble à la suite de maltraitance se distinguent des enfants maltraités sans syndrome de stress post-traumatique par un hippocampe non pas moins, mais *plus* volumineux, proportionnellement à leur volume cérébral (Tupler & De Bellis, 2006). Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'après un an de traitement à la paroxétine (Paxil), le volume de l'hippocampe des patients souffrant de stress post-traumatique augmente de 5 %, phénomène accompagné par une amélioration substantielle de leur capacité mnésique (Bremner & Vermetten, 2004). Cette observation est cohérente avec l'accroissement de la prolifération neuronale dans la région hippocampique d'animaux traités aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Duman, Nakagawa, & Malberg, 2001 ; Malberg, Eisch, Nestler, & Duman, 2000) ou encore au lithium (Chen, Rajkowska, Du, Seraji-Bozorgzad, & Manji, 2000).

NEUROPHARMACOLOGIE

Les cibles pharmacologiques du système nerveux central et du système nerveux périphérique sont nombreuses. À ce jour, plus d'une centaine de neurotransmetteurs, d'hormones et de neuromédiateurs (molécules endogènes qui altèrent la transmission de l'influx nerveux de manière plus indirecte) ont été identifiés. De plus, chaque système de neurotransmission possède plusieurs sous-types de récepteur sur lesquels le neurotransmetteur peut se lier. La sérotonine, par exemple, peut exercer ses effets par l'entremise de 13 sous-types de récepteur (Cooper *et al.*, 2003). Les récepteurs n'étant pas distribués uniformément dans le système nerveux, il est donc possible, par l'utilisation d'agents pharmacologiques sélectifs qui se lient préférentiellement à un sous-type de récepteur, de produire des effets plus circonscrits. Des médicaments de plus en plus sélectifs sont créés en laboratoire avec l'espoir qu'ils seront plus efficaces et qu'ils généreront moins d'effets secondaires.

BARBITURIQUES, BENZODIAZÉPINES ET SYSTÈME GABAÉRGIQUE

Les premiers anxiolytiques, les barbituriques, firent leur apparition au tournant du ^{xx}e siècle. Sur les milliers de barbituriques qui depuis furent synthétisés en laboratoire, une cinquantaine (phénobarbital, pentobarbital, amobarbital et autres substances se terminant en « al ») fut commercialisée pour le traitement des troubles du sommeil, de l'épilepsie et de l'anxiété généralisée (Nemeroff, 2003a). Les barbituriques produisent des effets à la fois rapides et prolongés en agissant sur le système GABAérgique. La prise de barbituriques comporte toutefois beaucoup de risque ; elle peut provoquer une dépendance

et peut être létale en combinaison avec l'alcool. Les barbituriques furent donc rapidement abandonnés lorsqu'est apparue la deuxième génération d'anxiolytiques, les benzodiazépines; d'abord chlordiazépoxyde (Librium) en 1961 puis diazépam (Valium) en 1964. Tout comme leurs prédécesseurs pharmacologiques, les benzodiazépines agissent sur le système GABAergique en se liant à un site spécifique du récepteur GABA, ce qui potentialise l'effet du GABA.

Le GABA, nous l'avons déjà mentionné, est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il exerce ses effets par l'entremise d'au moins trois catégories de récepteurs, GABA-A, GABA-B et GABA-C (Bormann, 2000). C'est principalement au niveau des récepteurs GABA-A que les anxiolytiques altèrent l'activité du système GABAergique. Le récepteur GABA-A est en fait un agencement de plusieurs sites protéiniques qui permettent à plusieurs substances – non seulement les barbituriques et les benzodiazépines, mais également des hormones stéroïdes et l'alcool – de potentialiser l'action du GABA. Il est intéressant de noter que la découverte du site d'action des benzodiazépines a précédé, comme ce fut le cas avec la morphine et les endorphines, la découverte des molécules endogènes (endozépines) qui utilisent ce site pour moduler l'activité du système GABAergique. Bien que les benzodiazépines agissent rapidement sur les symptômes anxieux et qu'elles produisent peu d'effets secondaires immédiats (Blanco *et al.*, 2003), elles ne sont pas non plus sans risque, puisque la tolérance et la dépendance pharmacologiques peuvent survenir après un usage prolongé. Les benzodiazépines – les principales étant diazépam (Valium), clonazépam (Klonopin, Rivotril), alprazolam (Xanax) et lorazépam (Ativan, Temesta) – sont donc indiquées lorsque les symptômes d'anxiété sont sévères et doivent être rapidement contrôlés (crises de panique, par exemple). Elles sont occasionnellement prescrites pour traiter l'anxiété chez les enfants et les adolescents (voir chapitre 4).

Bien qu'ils aient été supplantés par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le traitement à long terme des troubles anxieux, les benzodiazépines et autres agonistes directs ou indirects qui agissent sur le système GABAergique semblent regagner en popularité auprès des cliniciens (Schwartz, Nihalani, Simionescu, & Hopkins, 2005a). Par exemple, tiagabine (Gabitril), un nouvel agoniste indirect du système GABAergique qui bloque la recapture du neurotransmetteur par le neurone présynaptique, réduit de manière significative les symptômes chez des individus anxieux qui étaient résistants à d'autres traitements pharmacologiques (Pollack *et al.*, 2005; Schwartz *et al.*, 2005b). De plus, plusieurs anticonvulsivants qui agissent soit sur le système GABAergique (par ex., acide valproïque, gabapentine, prégabaline), soit sur le système glutamatergique (par ex., riluzole) ou encore sur les deux (par ex., topiramate), sont de plus en plus jugés efficaces pour le traitement des troubles anxieux (Blanco *et al.*, 2003; Coric *et al.*, 2005; Mathew *et al.*, 2005; Nemeroff, 2003b; Rickels *et al.*, 2005; Simon & Gorman, 2006; van Ameringen *et al.*, 2004).

INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) sont une alternative aux benzodiazépines et autres agents GABAergiques. La MAO est une enzyme qui

se présente sous deux formes, la MAO-A qui dégrade (rend inactifs) principalement la sérotonine, la noradrénaline et l'adrénaline, et la MAO-B qui dégrade principalement la dopamine. La phénelzine (Nardil), un inhibiteur non sélectif de la MOA (A et B), est efficace pour réduire la phobie sociale (Blanco *et al.*, 2003; Davidson, 2003; Muller, Koen, Seedat, & Stein, 2005; Tancer & Uhde, 1997). Elle a également été utilisée pour le traitement du trouble obsessionnel-compulsif quoique son efficacité soit contestée (Jenike, Baer, Minichiello, Rauch, & Buttolph, 1997). Tout comme l'usage de barbituriques et de benzodiazépines, la prise d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO comporte un risque significatif. En détruisant l'enzyme de manière irréversible, plusieurs réactions enzymatiques ne peuvent se produire, incluant la dégradation de tyramine, un composé présent dans plusieurs aliments dont le fromage et le vin rouge (une fois la drogue éliminée, l'enzyme réintègre cependant progressivement ses fonctions via synthèse). Un régime faible en tyramine doit donc être instauré pour éviter certains problèmes de santé, en particulier une crise d'hypertension artérielle (phénomène connu comme « l'effet fromage », voir Yamada & Yasuhara, 2004). La création d'inhibiteurs de la MAO à la fois réversibles – qui se lient à l'enzyme sans la détruire – et plus sélectifs – qui se lient seulement au type MAO-A – a permis de réduire significativement ces risques. Ainsi, la moclobemide (Moclamine) et la brofaromine, inhibiteurs réversibles et sélectifs de la MAO-A, se sont montrés efficaces dans le traitement du trouble panique sans produire trop d'effets indésirables (Blanco *et al.*, 2003; Bonnet, 2003). Toutefois, les inhibiteurs de la MAO ne représentent pas un traitement de première ligne et ne sont prescrits que lorsque les patients ne démontrent aucune amélioration avec un traitement aux agents sérotoninergiques (Blanco, Antia, & Liebowitz, 2002; Goodman, 2004).

TRICYCLIQUES

Les tricycliques – ils doivent leur nom à leur structure atomique comportant trois cycles d'atomes de carbone – furent historiquement les premiers antidépresseurs efficaces. Ils forment une catégorie de médicaments fonctionnellement hétérogènes qui agissent en grande partie sur les mécanismes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, avec un gradient qui varie d'une molécule à l'autre. La clomipramine (Anafranil), par exemple, agit principalement sur le transporteur de la sérotonine, tandis que la nortriptyline (Aventyl) et la désipramine (Norpramin) ont comme cible principale les transporteurs de la noradrénaline (Stahl, 2002). Certains tricycliques sont parfois utilisés pour le traitement des troubles anxieux. L'efficacité de la clomipramine pour la réduction des symptômes du trouble obsessionnel-compulsif chez les adultes et les adolescents est bien connue (Geller *et al.*, 2003; Greist *et al.*, 2003). Dans une étude examinant l'effet de la clomipramine seule ou avec thérapie cognitivo-comportementale, la clomipramine se montrait plus efficace que le placebo à réduire les symptômes du trouble obsessionnel-compulsif, bien qu'elle n'augmentait pas l'efficacité de la thérapie (Foa *et al.*, 2005). Un autre tricyclique, l'imipramine (Tofranil), qui modifie notamment la transmission noradrénergique, est reconnu pour réduire les symptômes du trouble panique (Mavissakalian & Perel, 1999). Les tricycliques peuvent être également utilisés

pour lutter comme l'anxiété généralisée (Goodman, 2004). Cependant, les effets secondaires déplaisants (étourdissements, fatigue, gain de poids corporel) sont parfois trop persistants et le traitement aux tricycliques est souvent abandonné au profit d'un traitement pharmacologique alternatif.

BÊTA-BLOQUANTS ET SYSTÈME NORADRÉNERGIQUE

L'efficacité relative de l'imipramine dans le traitement de certains troubles anxieux a mené les chercheurs à examiner l'impact de substances qui altèrent spécifiquement le système noradrénergique. Le propranolol (Avlocardyl, un bêta-bloquant) et la clonidine sont de ce type ; le premier est un antagoniste et bloque uniquement les récepteurs bêta-adrénergiques qui sont localisés sur le neurone post-synaptique, tandis que la clonidine (Catapres, Catapressan) est un agoniste qui se lie préférentiellement aux récepteurs noradrénergiques alpha-2 situés sur le neurone présynaptique (autorécepteurs). Ces deux médicaments ont des effets similaires en réduisant l'activité noradrénergique et peuvent diminuer certains symptômes périphériques (battement cardiaque, sudation) associés aux situations anxiogènes (Stahl, 2002). Bien qu'il existe certaines preuves de l'efficacité de ces médicaments sur certains troubles anxieux dont la phobie sociale (Donnelly, 2003), leur utilisation demeure peu fréquente.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, certains auteurs ont émis l'hypothèse que bloquer la libération de noradrénaline lors de situations aversives pourrait empêcher la formation d'une mémoire émotionnelle et donc diminuer les conséquences néfastes d'un événement traumatique (Cahill *et al.*, 1994; McGaugh, 2004). Cette hypothèse intéressante a été confirmée en laboratoire en utilisant un tâche de mémorisation (Cahill *et al.*, 1994) ; les participants ayant reçu du propranolol une heure avant le début de l'expérimentation se rappelaient moins des histoires chargées émotionnellement que ceux du groupe placebo (tout en se rappelant autant des événements neutres). Une étude subséquente a précisé que l'effet de l'antagoniste était le résultat d'un blocage des récepteurs noradrénergiques du système nerveux central et non du système nerveux périphérique (van Stegeren, Everaerd, Cahill, McGaugh, & Gooren, 1998). Dans une autre étude, des participants qui avaient reçu du propranolol avant une tâche de conditionnement de peur rapportent, une semaine plus tard, moins d'émotions négatives et sont moins réactifs physiologiquement lorsqu'ils se remémorent leur expérience que les participants du groupe témoin ayant reçu préalablement un placebo (Grillon, Cordova, Morgan, Charney, & Davis, 2004).

Ces études n'ont toutefois que très peu de validité au plan clinique, non seulement à cause de la nature du test en laboratoire, mais aussi à cause du moment de la prise du médicament (qui survient avant le test). En effet, pour un clinicien, il serait plus pertinent de savoir s'il est possible d'empêcher la consolidation de la mémoire émotionnelle après l'exposition à un événement traumatisant. Certains résultats vont dans ce sens : des participants (la plupart ayant été impliqués dans un accident de la route) ayant reçu une dose de propranolol au maximum 6 heures après l'événement, et continuant cette médication pendant 10 jours démontraient, un mois après l'événement, moins de symptômes caractéristiques du trouble de stress post-traumatique que ceux

n'ayant pas reçu la médication (Pitman *et al.*, 2002). Qui plus est, deux mois plus tard lors de la remémoration de l'événement, les patients traités au propranolol montraient des réactions physiologiques moindres. Malheureusement, aucune étude subséquente n'est venue confirmer cette intéressante observation. De plus, une étude en laboratoire a démontré que le propranolol n'affectait pas la rétention de souvenirs émotionnels une fois l'encodage réalisé (van Stegeren, Everaerd, & Gooren, 2002). Par ailleurs, cet effet pharmacologique protecteur pourrait, s'il existe, ne pas être uniquement lié à l'activation du système noradrénergique. Chez des enfants hospitalisés à la suite d'une brûlure, on a remarqué que la réduction des symptômes de stress post-traumatique était positivement corrélée avec la dose de morphine reçue lors de leur court séjour à l'hôpital (Saxe *et al.*, 2001).

LES INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

Les agents sérotoninergiques constituent de nos jours la plus importante classe de médicaments pour le traitement des troubles anxieux, et ce tant pour les adultes que les enfants. Les plus populaires sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ; ceux-ci sont des traitements de première ligne pour l'ensemble des troubles anxieux hormis les phobies spécifiques qui, sauf exceptions (voir plus bas), sont strictement traitées via thérapie cognitivo-comportementale (Bandelow *et al.*, 2002 ; Masi, Mucci, & Millepiedi, 2001). En général, les ISRS produisent moins d'effets secondaires que les autres anxiolytiques et peuvent être prescrits aux enfants et adolescents. Fluoxétine (Prozac), sertraline (Zoloft), paroxétine (Paxil, Deroxat), citalopram (Celexa, Seropram), escitalopram (Ciprallex, Seroplex, Lexapro) et fluvoxamine (Luvox, Floxyfral, Faverin) sont les principaux ISRS utilisés pour lutter contre les différentes manifestations de l'anxiété, incluant le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble de stress post-traumatique (Tableau 1). D'autres agents sérotoninergiques, telle la buspirone (Buspar), un agoniste partiel sérotoninergique qui se lie aux récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1a}, sont parfois utilisés pour le traitement de l'anxiété généralisée, mais leur emploi demeure plutôt sporadique (Goodman, 2004).

Les médicaments qui bloquent à la fois la recapture de la sérotonine et celle de la noradrénaline – par exemple, venlafaxine (Effexor) et mirtazapine (Norset) – ou encore ceux qui affectent uniquement la recapture de la noradrénaline (reboxetine) sont de récentes additions dans l'arsenal pharmacologique des troubles anxieux. Ces agents peuvent être une alternative pour les 25 à 50 % de patients dont les symptômes s'améliorent trop peu ou pas du tout avec les inhibiteurs plus traditionnels. Au contraire de certaines médications, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, de même que le buspirone, ne produisent leurs effets que plusieurs jours, voire plusieurs semaines après le début du traitement. Ce délai entre la prise de médicament et la réduction des symptômes indique que ces médicaments exercent leurs effets anxiolytiques non pas par l'altération immédiate de la transmission neuronale, mais par l'entremise de transformations plus profondes au niveau de la configuration de certaines synapses et réseaux neuronaux (Gross & Hen, 2004).

TROUBLE ANXIEUX	TRAITEMENT	MÉDICAMENT (GÉNÉRIQUE)	POPULATION	ÉTUDES
Anxiété de séparation	ISRS	Fluoxétine	Enfants Adolescents	Birmaher <i>et al.</i> (2003) Clark <i>et al.</i> (2005)
Trouble d'anxiété généralisée	ISRS	Citalopram Escitalopram Paroxétine Sertraline	Adultes	Ball <i>et al.</i> (2005) Davidson <i>et al.</i> (2005) Goodman <i>et al.</i> (2005) Varia & Rauscher (2002)
		Fluoxétine	Enfants Adolescents	Birmaher <i>et al.</i> (2003) Clark <i>et al.</i> (2005)
Trouble panique	ISRS	Escitalopram Paroxétine Sertraline	Adultes	Kamijima <i>et al.</i> (2005) Sheehan <i>et al.</i> (2005) Stahl <i>et al.</i> (2003)
	ISRS + ISRN	Venlafaxine	Adultes	Bradwejn <i>et al.</i> (2005)
Phobie sociale	ISRS	Escitalopram Paroxétine	Adultes	Lepola <i>et al.</i> (2004) Montgomery <i>et al.</i> (2005)
		Fluoxétine Paroxétine	Enfants Adolescents	Birmaher <i>et al.</i> (2003) Clark <i>et al.</i> (2005) Wagner <i>et al.</i> (2004)
	ISRS + ISRN	Venlafaxine	Adultes	Liebowitz <i>et al.</i> (2005)
État de stress post-traumatique	ISRS	Paroxétine	Adultes	Marshall <i>et al.</i> (2001)
		Sertraline		Davidson <i>et al.</i> (2001)
	ISRS + ISRN	Mirtazapine	Adultes	Kim <i>et al.</i> (2005)
Trouble obsessionnel-compulsif	ISRS	Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine Sertraline	Enfants Adolescents Adultes	Geller <i>et al.</i> (2004) Fallon & Mathew (2000) Hollander <i>et al.</i> (2003)
	ISRS + ISRN	Mirtazapine Venlafaxine	Adultes	Koran <i>et al.</i> (2005) Phelps & Cates (2005)

Tableau 1. Principaux traitements pharmacologiques des troubles anxieux.

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ISRN : Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ALTERNATIFS ET AUTRES SYSTÈMES DE NEUROTRANSMISSION

Le GABA, la sérotonine et la noradrénaline ne sont pas les seuls neurotransmetteurs à moduler les cognitions et les comportements qui signalent un état anxieux. Cela n'est pas surprenant étant donné l'hétérogénéité et la complexité des troubles anxieux. La dopamine, un neurotransmetteur plus souvent relié aux désordres de la motricité (dyskinésie, maladie de Parkinson, hyperactivité, etc.) et de la pensée (schizophrénie), a été également associée aux troubles anxieux, en particulier la phobie sociale. Les individus souffrant de phobie sociale sont caractérisés par une densité moindre de récepteurs dopaminergiques de type D₂ dans le striatum (Schneier *et al.*, 2000). Par ailleurs, l'injection d'agonistes dopaminergiques qui se lient préférentiellement aux récepteurs de type D₃ induit des comportements d'évitement et de fuite chez les souris (Gendreau, Petitto, Petrova, Gariépy, & Lewis, 2000).

Des études ont mis également en évidence le rôle de plusieurs neuropeptides telles la corticolibérine (Schulkin, Morgan, & Rosen, 2005), l'oxytocine (Kirsch *et al.*, 2005), la cholécystokinine (Charney, 2003), de même que les neuropeptides « S » (Xu *et al.*, 2004) et « Y » (Heilig, 2004) dans la manifestation de l'anxiété. D'autres études ont souligné l'effet anxiolytique de la testostérone (Hermans, Putman, Baas, Koppeschaar, & van Honk, 2006). Toutes ces substances endogènes jouent d'importants rôles dans la transmission synaptique et l'organisation neuronale. D'autres systèmes de neurotransmission moins traditionnels ont été examinés. Par exemple, la stimulation des récepteurs cannabinoïdes par un agoniste favorise l'extinction de la peur conditionnée chez les rats, tandis que le blocage par un antagoniste augmente le temps nécessaire pour l'extinction (Chhatwal, Davis, Maguschak, & Ressler, 2005). D'autre part, la caféine, qui bloque les récepteurs à l'adénosine, est une autre substance reconnue pour ses effets anxiogènes (Alsene, Deckert, Sand, & de Wit, 2003) ; il est donc possible de diminuer l'anxiété par activation de ces récepteurs, du moins chez les souris (Florio, Prezioso, Papaioannou, & Vertua, 1998). Ces nombreux systèmes de neurotransmission offrent donc des cibles pharmaceutiques alternatives pour le traitement de l'anxiété (pour une recension exhaustive des systèmes de neurotransmission en lien avec l'anxiété, consulter Millan, 2003).

Finalement, une étude récente démontre que l'administration d'un médicament (d-cycloserine) qui favorise la transmission glutamatergique augmente l'efficacité d'une thérapie de groupe pour le traitement de l'anxiété sociale (Hofmann *et al.*, 2006). Cet effet a également été observé chez des individus ayant des phobies spécifiques (Ressler *et al.*, 2004). Ainsi, il serait possible, en accentuant la transmission du glutamate, d'améliorer l'apprentissage de nouvelles stratégies cognitives et de raccourcir le temps nécessaire pour la restructuration cognitive. Voilà en quelque sorte une approche plus pragmatique du traitement des troubles anxieux et qui pourrait être instaurée conjointement à un traitement pharmacologique plus conventionnel.

CONCLUSION

Notre cerveau est particulièrement efficace pour mémoriser des situations rattachées à des dangers. Nous devons cette habileté à plusieurs millions d'années d'évolution et de sélection naturelle. Cette capacité à non seulement fuir le danger, mais aussi à rester aux aguets afin d'éviter les situations périlleuses demeure toujours utile dans notre société contemporaine. Prendre l'avion, traverser un pont, manipuler des objets sales, rencontrer des personnes inconnues sont effectivement des actes empreints d'un certain risque, si minime puisse-t-il être en comparaison de situations beaucoup plus téméraires (prendre sa voiture, fumer du tabac, etc.). Pourtant, nous évitons les avions et les ponts, mais continuons à conduire une automobile et à fumer intensément; nous avons peur des araignées et des serpents, mais nous craignons moins les ours et les pit-bulls. N'est-il pas étrange que ce néocortex, cette structure imposante qui représente plus de 75 % de notre cerveau et qui nous différencie le plus des autres espèces, ne parvienne pas à contrôler ces peurs irréalistes issues de nos vieilles – au plan phylogénétique – régions cérébrales ?

Heureusement, pour la majorité de la population, ces peurs et ces appréhensions sont contenues. Pour certains, la prise de risque est même une activité de plaisir. On ne connaît que très peu les facteurs génétiques et biologiques qui prédisposent à l'anxiété (ou à l'absence d'anxiété) et encore moins ceux qui permettent aux individus qui, malgré la présence de contextes hautement propices à l'émergence de troubles anxieux, réussissent à se développer adéquatement. L'identification de ces facteurs de résilience pourrait contribuer au développement de stratégies thérapeutiques préventives et curatives.

Nous en savons davantage sur le cerveau adulte que sur le cerveau de l'enfant et de l'adolescent. Nous savons toutefois que les enfants et les adolescents ne sont pas des adultes en miniature; de même le cerveau de l'enfant n'est pas une version en miniature du cerveau adulte. Le cerveau humain n'a pas encore atteint sa pleine maturité biologique à vingt ans (Giedd, 2004, Giedd *et al.*, 1999) et, contrairement à ce que certains prétendent, tout n'est pas joué après deux ou trois ans. Le cerveau est caractérisé par une étonnante plasticité qui permet à tout individu, jeune ou adulte, de faire de nouveaux apprentissages. L'apprentissage peut se réaliser plus difficilement chez les adultes – cela est dû en partie à une plasticité cérébrale réduite –, mais le cerveau n'est jamais complètement immuable. Les gènes, présents dans chacun des neurones du système nerveux, sont des entités biochimiques qui composent avec l'environnement et qui s'ajustent tout au long de la vie; certaines protéines sont produites, d'autres cessent d'être fabriquées. Face aux nécessités de l'environnement, les systèmes de neurotransmission sont en constante modification (Gendreau & Lewis, 2005). C'est justement cette « constante instabilité » qui rend le développement si complexe et si fascinant à comprendre.

L'intervention thérapeutique, qu'elle soit de nature pharmacologique ou cognitivo-comportementale, implique forcément, si elle est efficace, une restructuration des réseaux de neurones. Par exemple, la thérapie cognitivo-comportementale est efficace pour réduire les phobies spécifiques. Or, l'hyperactivité métabolique de certaines régions du cortex cérébral qui est caractéristique des personnes souffrant d'une phobie spécifique, n'est plus observée à la

fin d'une telle thérapie (Paquette *et al.*, 2003; Straube, Glauer, Dilger, Mentzel, & Miltner, 2006). Une réduction de l'activité de l'amygdale et de l'hippocampe a été rapportée chez des patients souffrant de phobie sociale et qui ont suivi avec succès une thérapie cognitivo-comportementale ou qui ont reçu pendant neuf semaines du citalopram, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (Furmark *et al.*, 2002). Il est important de noter que l'extinction des phobies ne serait pas la conséquence d'une suppression des connexions déjà existantes, mais l'ajout de nouvelles connexions inhibitrices, principalement GABAergiques, qui contrôleraient l'excès d'activité neuronale des régions clés (Davis *et al.*, 2006).

La recherche de médicaments de plus en plus efficaces et générant de moins en moins d'effets secondaires a progressé énormément depuis les quinze ou vingt dernières années, et il est probable que des traitements pharmacologiques plus adaptés à l'état biologique de l'individu (par exemple, son âge, la présence de troubles comorbides) voient le jour, en partie grâce à l'avancement des connaissances en génétique humaine et en neurosciences. Les études sur l'efficacité des anxiolytiques sont toutefois réalisées en très grande majorité chez les adultes, et les preuves que ces anxiolytiques améliorent significativement les symptômes chez les enfants et les adolescents sont modestes. L'étude de Birmaher *et al.* (2003) nous apprend que la fluoxétine réduit les symptômes anxieux pour 61 % des enfants contre 35 % avec le placebo. Le taux d'efficacité monte à 78 % lors d'un traitement avec la paroxétine versus 38 % pour le placebo (Wagner *et al.*, 2004). Dans une autre étude, un traitement avec la sertraline améliore les symptômes dépressifs chez 69 % des enfants pour 59 % pour le placebo (Wagner *et al.*, 2003). Il n'est donc pas rare de constater un fort effet placebo chez les enfants. Ainsi, lorsque Wagner *et al.* (2003) concluent que la sertraline est efficace pour traiter la dépression chez les enfants et les adolescents, il faudrait plutôt reconnaître qu'il y a une différence statistique significative – due principalement au nombre important de participants – mais que celle-ci est faible et pratiquement insignifiante au point de vue clinique (Garland, 2004). De plus, comme le fait remarquer Garland (2004), les chercheurs peuvent mettre en place des stratégies de recrutement et des protocoles de recherche qui favorisent la création d'un groupe contrôle moins enclin à démontrer des signes de récupération au cours de l'étude. Les compagnies pharmaceutiques, qui subventionnent les chercheurs et leur recherche, ont en effet tout intérêt à vendre leur produit, malgré l'absence de preuves scientifiques irréfutables de l'efficacité de leurs produits pour certaines clientèles. Aujourd'hui, grâce à la pression de certains scientifiques et devant le risque accru de suicide – bien que probablement exagéré dans les médias (Raven, 2005) –, un médicament comme le Paxil n'est maintenant plus recommandé pour les moins de 18 ans (GlaxoSmithKline, 2003).

Outre la pharmacologie, plusieurs traitements alternatifs sont présentement à l'essai. La stimulation magnétique transcrânienne, par exemple, qui utilise comme le nom l'indique des ondes magnétiques pour activer les régions hypoactives du cerveau. Une telle pratique a été utilisée avec un certain succès chez des individus souffrant de stress post-traumatique (Cohen *et al.*, 2004). Une autre méthode, la stimulation cérébrale profonde (*deep brain stimulation*), plus invasive car elle nécessite l'implantation d'électrodes dans les régions

cérébrales théoriquement responsables des symptômes, semble produire des résultats positifs pour le trouble obsessionnel-compulsif (Kopell, Greenberg, & Rezaei, 2004). Il reste donc beaucoup de chemin à faire pour comprendre non seulement les origines développementales de l'anxiété, mais également les mécanismes cérébraux qui sous-tendent l'expression des comportements et des pensées typiques des différents troubles anxieux. Les scientifiques disent toujours que plus de recherche est nécessaire. La compréhension des troubles anxieux ne fait pas exception à cette règle.

RÉFÉRENCES

- Alsene, K., Deckert, J., Sand, P., & de Wit, H. (2003). Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, *28*, 1694-1702.
- Amaral, D.G. (2003). The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Science*, *1000*, 337-347.
- Ball, S.G., Kuhn, A., Wall, D., Shekhar, A., & Goddard, A.W. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: A double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 94-99.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Moller, H.J., & the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders. (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, *2002*, *3*, 171-199.
- Belzung, C. (2001). The genetic basis of the pharmacological effects of anxiolytics: A review based on rodent models. *Behavioral Pharmacology*, *12*, 451-460.
- Bennett, M.R. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Progress in Neurobiology*, *60*, 109-137.
- Birmaher, B., Axelson, D.A., Monk, K., Kalas, C., Clark, D.B., Ehmann, M., *et al.* (2003). Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *42*, 415-423.
- Blair, H.T., Sotres-Bayon, F., Moita, M.A., & LeDoux, J.E. (2005). The lateral amygdala processes the value of conditioned and unconditioned aversive stimuli. *Neuroscience*, *133*, 561-569.
- Blanco, C., Antia, S.X., & Liebowitz, M.R. (2002). Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, *51*, 109-120.
- Blanco, C., Schneier, F.R., Schmidt, A., Blanco-Jerez, C.R., Marshall, R.D., Sanchez-Lacay, A., & Liebowitz, M.R. (2003). Pharmacological treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis. *Depression and Anxiety*, *18*, 29-40.
- Bliss, T.V., & Collingridge G.L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*, 31-39.
- Bolton, D., Eley, T.C., O'connor, T.G., Perrin, S., Rabe-Hesketh, S., Rijdsdijk, F., & Smith P. (2006). Prevalence and genetic and environmental influences on anxiety disorders in 6-year-old twins. *Psychological Medicine*, *36*, 335-344.

- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomori, J.M., Shenton, M.E., Pitman, R.K., & Shalev, A.Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1248-1251.
- Bonnet, U. (2003). Moclobemide: Therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Reviews*, *9*, 97-140.
- Boomsma, D.I., van Beijsterveldt, C.E., & Hudziak, J.J. (2005). Genetic and environmental influences on anxious/depression during childhood: A study from the Netherlands Twin Register. *Genes, Brain & Behavior*, *4*, 466-481.
- Bormann J. (2000). The 'ABC' of GABA receptors. *Trends in Pharmacological Science*, *21*, 16-19.
- Bradwejn, J., Ahokas, A., Stein, D.J., Salinas, E., Emilien, G., & Whitaker, T. (2005). Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: Flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry*, *187*, 352-359.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., Bronen, R.A., Seibyl, J.P., Southwick, S.M., et al. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 973-981.
- Bremner, J.D., & Vermetten, E. (2004). Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Science*, *1032*, 154-157.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, *371*, 702-704.
- Carroll, B.T., Goforth, H.W., Raimonde, L.A. (2001). Partial Kluver-Bucy syndrome: Two cases. *CNS Spectrums*, *6*, 329-332.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*, 386-389.
- Chandra, D., Korpi, E.R., Miralles, C.P., De Blas, A.L., & Homanics, G.E. (2005). GABAA receptor gamma2 subunit knockdown mice have enhanced anxiety-like behavior but unaltered hypnotic response to benzodiazepines. *BMC Neuroscience*, *25*, 30.
- Charney, D.S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Suppl*, *417*, 38-50.
- Chen, G., Rajkowska, G., Du, F., Seraji-Bozorgzad, N., & Manji, H.K. (2000). Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *Journal of Neurochemistry*, *75*, 1729-1734.
- Chhatwal, J.P., Davis, M., Maguschak, K.A., & Ressler, K.J. (2005). Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 516-524.
- Clark, D.B., Birmaher, B., Axelson, D., Monk, K., Kalas, C., Ehmann, M., Bridge, J., Wood, D. S., Muthen, B., & Brent, D. (2005). Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders: Open-label, long-term extension to a controlled trial. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *44*, 1263-1270.
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 515-524.

- Cooper, J.R., Bloom, F.E., & Roth, R.H. (2003). *The biochemical basis of neuropharmacology*. New York: Oxford University Press.
- Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D.H., Valentine, G., *et al.* (2005). Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biological Psychiatry*, *58*, 424-428.
- Das, P., Kemp, A.H., Liddell, B.J., Brown, K.J., Olivieri, G., Peduto, A., *et al.* (2005). Pathways for fear perception: Modulation of amygdala activity by thalamo-cortical systems. *Neuroimage*, *26*, 141-148.
- Davidson, J.R. (2003). Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *417*, 65-71.
- Davidson, J.R., Bose, A., & Wang, Q. (2005). Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 1441-1446.
- Davidson, J.R., Rothbaum, B.O., van der Kolk, B.A., Sikes, C.R., & Farfel, G.M. (2001). Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 485-492.
- Davis, M., Myers, K.M., Chhatwal, J., & Ressler, K.J. (2006). Pharmacological treatments that facilitate extinction of fear: Relevance to psychotherapy. *NeuroRx*, *3*, 82-96.
- Davis, M., Rainnie, D., & Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends in Neurosciences*, *17*, 208-214.
- Donnelly, C.L. (2003). Pharmacologic treatment approaches for children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *12*, 251-269.
- Duman, R.S., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, *25*, 836-844.
- Dunn, A.J., Swiergiel, A.H., & Palamarchouk, V. (2004). Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Annals of the New York Academy of Science*, *1028*, 25-34.
- Eaves, L.J., Silberg, J.L., Meyer, J.M., Maes, H.H., Simonoff, E., Pickles, A., *et al.* (1997). Genetics and developmental psychopathology: 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *Child Psychology and Psychiatry*, *38*, 965-980.
- Ehringer, M.A., Rhee, S.H., Young, S., Corley, R., & Hewitt, J.K. (2006). Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: A study of twins and their siblings. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *34*, 1-17.
- Fallon, B.A., & Mathew, S.J. (2000). Biological therapies for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Practice*, *6*, 113-128.
- Florio, C., Prezioso, A., Papaioannou, A., & Vertua R. (1998). Adenosine A1 receptors modulate anxiety in CD1 mice. *Psychopharmacology*, *136*, 311-319.
- Foa, E.B., Liebowitz, M.R., Kozak, M.J., Davies, S., Campeas, R., Franklin, M.E., *et al.* (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *62*, 151-161.

- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B., & Fredrikson, M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry*, *59*, 425-433.
- Garland, E.J. (2004). Facing the evidence: Antidepressant treatment in children and adolescents. *Canadian Medical Association Journal*, *170*, 489-491.
- Geller, D.A., Biederman, J., Stewart, S.E., Mullin, B., Martin, A., Spencer, T., & Faraone, S.V. (2003). Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1919-1928.
- Geller, D.A., Wagner, K.D., Emslie, G., Murphy, T., Carpenter, D.J., Wetherhold, E., *et al.* (2004). Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*, 1387-1396.
- Gendreau, P.L., & Lewis, M.H. (2005). Social deprivation, social-emotional behavior, and the plasticity of dopamine function. In D.M. Stoff & E.J. Susman (Eds.), *Developmental psychobiology of aggression* (pp. 43-68). Cambridge, MA: Cambridge University Press.
- Gendreau, P.L., Petitto, J.M., Gariépy, J.-L., & Lewis, M.H. (1998). D₂-like dopamine receptor mediation of social-emotional reactivity in a mouse model of anxiety: Strain and experience effects. *Neuropsychopharmacology*, *18*, 210-221.
- Gendreau, P.L., Petitto, J.M., Petrova, A., Gariépy, J.-L., & Lewis, M.H. (2000). D₃ and D₂ dopamine receptor agonists differentially modulate social-emotional reactivity in mice. *Behavioural Brain Research*, *114*, 107-117.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Science*, *1921*, 77-85.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., & Rapoport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, *2*, 861-863.
- Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N.B., Orr, S.P., & Pitman, R.K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, *11*, 1242-1247.
- GlaxoSmithKline (2003). Renseignements importants sur l'innocuité. Accessible sur le site internet de Santé Canada: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2003/paxil_hpc-cps_f.html.
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, *6*, 521-532.
- Golier, J.A., Yehuda, R., De Santi, S., Segal, S., Dolan, S., & de Leon, M.J. (2005). Absence of hippocampal volume differences in survivors of the Nazi Holocaust with and without posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *139*, 53-64.
- Goodman, W.K. (2004). Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, suppl 13, 8-13.

- Goodman, W.K., Bose, A., & Wang, Q. (2005). Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Affective Disorders, 87*, 161-167.
- Greenberg, B.D., Li, Q., Lucas, F.R., Hu, S., Sirota, L.A., Benjamin, J., Lesch, K.P., *et al.* (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American Journal of Medicine Genetics, 96*, 202-216.
- Greist, J.H., Bandelow, B., Hollander, E., Marazziti, D., Montgomery, S.A., Nutt, D.J., *et al.* (2003). WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectrums, 8 Suppl 1*, 7-16.
- Grillon, C., Cordova, J., Morgan, C.A., Charney, D.S., & Davis, M. (2004). Effects of the beta-blocker propranolol on cued and contextual fear conditioning in humans. *Psychopharmacology, 175*, 342-352.
- Gross, C., & Hen, R. (2004). The developmental origins of anxiety. *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 545-552.
- Guo, S.W. (2001). Does higher concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins suggest a genetic component? *Human Heredity, 51*, 121-132.
- Happonen, M., Pulkkinen, L., Kaprio, J., Van der Meere, J., Viken, R.J., & Rose, R.J. (2002). The heritability of depressive symptoms: Multiple informants and multiple measures. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 43*, 471-479.
- Heath, A.C., Bucholz, K.K., Madden, P.A., Dinwiddie, S.H., Slutske, W.S., Bierut, L.J., *et al.* (1997). Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine, 27*, 1381-1396.
- Heilig, M. (2004). The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides, 38*, 213-224.
- Hermans, E.J., Putman, P., Baas, J.M., Koppeschaar, H.P., & van Honk, J. (2006). A single administration of testosterone reduces fear-potentiated startle in humans. *Biological Psychiatry*.
- Hettema, J.M., Annas, P., Neale, M.C., Kendler, K.S., & Fredrikson, M. (2003). A twin study of the genetics of fear conditioning. *Archives of General Psychiatry, 60*, 702-708.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry, 158*, 1568-1578.
- Hofer, M.A. (2002). Evolutionary concepts. In D.J. Stein & E. Hollander (Eds.), *Textbook of anxiety disorders* (pp. 65-78). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Hofmann, S.G., Meuret, A.E., Smits, J.A., Simon, N.M., Pollack, M.H., Eisenmenger, K. *et al.* (2006). Augmentation of exposure therapy with d-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry, 63*, 298-304.
- Hollander, E., Koran, L.M., Goodman, W.K., Greist, J.H., Ninan, P.T., Yang, H., *et al.* (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 640-647.

- Holmes, A., Murphy, D.L., & Crawley, J.N. (2003). Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: Parallels with human anxiety and depression. *Biological Psychiatry*, *54*, 953-959.
- Horwitz, A.V., Videon, T.M., Schmitz, M.F., & Davis, D. (2003). Rethinking twins and environments: Possible social sources for assumed genetic influences in twin research. *Journal of Health and Social Behavior*, *44*, 11-129.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, *431*, 931-945.
- Jenike, M.A., Baer, L., Minichiello, W.E., Rauch, S.L., & Buttolph, M.L. (1997). Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenezine for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 1261-1264.
- Joseph, J. (2002). Twin studies in psychiatry and psychology: Science or pseudoscience. *Psychiatric Quarterly*, *72*, 71-82.
- Kagan, J., & Snidman, N. (1999). Early childhood predictors of adult anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, *46*, 1536-1541.
- Kagan, J., Snidman, N., & Arcus, D. (1998). Childhood derivatives of high and low reactivity in infancy. *Child Development*, *69*, 1483-1493.
- Kagan J., Snidman, N., Zentner, M., & Peterson, E. (1999). Infant temperament and anxious symptoms in school age children. *Development and Psychopathology*, *11*, 209-224.
- Kamijima, K., Kuboki, T., Kumano, H., Burt, T., Cohen, G., Arano, I., & Hamasaki, T. (2005). A placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for panic disorder in Japan. *International Clinical Psychopharmacology*, *20*, 265-273.
- Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: A dialog between genes and synapses. *Bioscience Reports*, *21*, 565-611.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., & Prescott, C.A. (1999). Fears and phobias: Reliability and heritability. *Psychological Medicine*, *29*, 539-553.
- Kim, W., Pae, C.U., Chae, J.H., Jun, T.Y., & Bahk, W.M. (2005). The effectiveness of mirtazapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: A 24-week continuation therapy. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *59*, 743-747.
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., *et al.* (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of Neuroscience*, *25*, 11489-11493.
- Kopell, B.H., Greenberg, B., & Rezai, A.R. (2004). Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *21*, 51-67.
- Koran, L.M., Gamel, N.N., Choung, H.W., Smith, E.H., & Aboujaoude, E.N. (2005). Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: An open trial followed by double-blind discontinuation. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 515-520.
- LeDoux J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184.
- Lee, H.J., Lee, M.S., Kang, R.H., Kim, H., Kim, S.D., Kee, B.S., *et al.* (2005). Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, *2001*, 135-139.

- Leonardo, E.D., & Hen, R. (2006). Genetics of affective and anxiety disorders. *Annual Review of Psychology, 57*, 117-137.
- Lepola, U., Bergtholdt, B., St Lambert, J., Davy, K.L., & Ruggiero, L. (2004). Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*, 222-229.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., *et al.* (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science, 274*, 1527-1531.
- Lesch, K.P., Zeng, Y., Reif, A., & Gutknecht, L. (2003). Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. *European Journal of Pharmacology, 480*, 185-204.
- Liebowitz, M.R., Mangano, R.M., Bradwejn, J., & Asnis, G. (2005). A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 66*, 238-247.
- Lindauer, R.J., Olf, M., van Meijel, E.P., Carlier, I.V., & Gersons, B.P. (2006). Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 59*, 171-177.
- Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., & Duman, R.S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience, 20*, 9104-9110.
- Marshall, R.D., Beebe, K.L., Oldham, M., & Zaninelli, R. (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment of chronic PTSD: A fixed-dosage placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry, 158*, 1982-1988.
- Masi, G., Mucci, M., & Millepiedi, S. (2001). Separation anxiety disorder in children and adolescents: Epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs, 15*, 93-104.
- Mathew, S.J., Amiel, J.M., Coplan, J.D., Fitterling, H.A., Sackeim, H.A., & Gorman, J.M. (2005). Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry, 162*, 2379-2381.
- Mavissakalian, M.R., & Perel, J.M. (1999). Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Archives of General Psychiatry, 56*, 821-827.
- McGaugh, J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience, 27*, 1-28.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry, 60*, 497-502.
- Middeldorp, C.M., Birley, A.J., Cath, D.C., Gillespie, N.A., Willemsen, G., Statham, D.J., *et al.* (2005). Familial clustering of major depression and anxiety disorders in Australian and Dutch twins and siblings. *Twin Research and Human Genetics, 8*, 609-615.
- Milad, M.R., Rauch, S.L., Pitman, R.K., & Quirk, G.J. (2006). Fear extinction in rats: Implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological Psychology, 73*, 61-71.
- Milham, M.P., Nugent, A.C., Drevets, W.C., Dickstein, D.P., Leibenluft, E., Ernst M., *et al.* (2005). Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: A voxel-based morphometry investigation. *Biological Psychiatry, 57*, 961-969.

- Millan, M.J. (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology*, 70, 83-244.
- Mombereau, C., Kaupmann, K., Froestl, W., Sansig, G., van der Putten, H., & Cryan, J.F. (2004). Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1050-1062.
- Montgomery, S.A., Nil, R., Durr-Pal, N., Loft, H., & Boulenger, J.P. (2005). A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1270-1278.
- Muhle, R., Trentacoste, S.V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113, e472-e486.
- Muller, J.E., Koen, L., Seedat, S., & Stein, D.J. (2005). Social anxiety disorder: Current treatment recommendations. *CNS Drugs*, 19, 377-391.
- Mulley, J.C., Scheffer, I.E., Harkin, L.A., Berkovic, S.F., & Dibbens, L.M. (2005). Susceptibility genes for complex epilepsy. *Human Molecular Genetics*, 12, R243-R249.
- Nemeroff, C.B. (2003a). Anxiolytics: Past, present, and future agents. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, Suppl 3, 3-6.
- Nemeroff, C.B. (2003b). The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacological Bulletin*, 37, 133-146.
- Norton, N., & Owen, M.J. (2005). HTR2A: Association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Annals of Medicine*, 37, 121-129.
- Ogliari, A., Citterio, A., Zanoni, A., Fagnani, C., Patriarca, V., Cirrincione, R., et al. (2006). Genetic and environmental influences on anxiety dimensions in Italian twins evaluated with the SCARED questionnaire. *Journal of Anxiety Disorders*, 20, 760-777.
- Paquette, V., Lévesque, J., Mensour, B., Leroux, J.M., Beaudoin, G., Bourgoin, P., & Beaugregard, M. (2003). « Change the mind and you change the brain » : Effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*, 18, 401-409.
- Pérusse, D., & Gendreau, P.L. (2005). Genetics and the development of aggression. In R.E. Tremblay, W.H. Hartup, & J. Archer (Eds.), *Developmental origins of aggression* (pp. 223-241). New York: Guilford Press.
- Pham, K., McEwen, B.S., LeDoux, J.E., & Nader, K. (2005). Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. *Neuroscience*, 130, 17-24.
- Phan, K.L., Britton, J.C., Taylor, S.F., Fig, L.M., & Liberzon, I. (2006). Corticolimbic blood flow during nontraumatic emotional processing in post-traumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 184-192.
- Phelps, N.J., & Cates, M.E. (2005). The role of venlafaxine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 39, 136-140.
- Pitman, R.K., Sanders, K.M., Zusman, R.M., Healy, A.R., Cheema, F., Lasko, N.B., et al. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51, 189-192.
- Pitt, D.C., Kriel, R.L., Wagner, N.C., & Krach, L.E. (1995). Kluver-Bucy syndrome following heat stroke in a 12-year-old girl. *Pediatric Neurology*, 13, 73-76.

- Pollack, M.H., Roy-Byrne, P.P., Van Ameringen, M., Snyder, H., Brown, C., Ondrasik, J., & Rickels, K. (2005). The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 1401-1408.
- Polosan, M., Millet, B., Bougerol, T., Olié, J.-P., & Devaux, B. (2003). Traitement psychochirurgical des TOC malins : à propos de trois cas. *L'Encéphale*, *29*, 545-552.
- Prather, M.D., Lavenex, P., Mauldin-Jourdain, M.L., Mason, W.A., Capitanio, J.P., Mendoza, S.P., & Amaral, D.G. (2001). Increased social fear and decreased fear of objects in monkeys with neonatal amygdala lesions. *Neuroscience*, *106*, 653-658.
- Prior, M., Smart, D., Sanson, A., & Oberklaid, F. (2000). Does shy-inhibited temperament in childhood lead to anxiety problems in adolescence? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 461-468.
- Propping, P. (2005). The biography of psychiatric genetics: From early achievements to historical burden, from an anxious society to critical geneticists. *American Journal of Medicine Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *136*, 2-7.
- Rapee, R.M. (2002). The development and modification of temperamental risk for anxiety disorders: Prevention of a lifetime of anxiety? *Biological Psychiatry*, *52*, 947-957.
- Raven, M.K. (2005). Do selective serotonin reuptake inhibitors cause suicide? Suicide rate of 15 % in editorial is misleading. *British Medical Journal*, *330*, 1150.
- Ressler, K.J., Rothbaum, B.O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., *et al.* (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 1136-1144.
- Rickels, K., Pollack, M.H., Feltner, D.E., Lydiard, R.B., Zimbroff, D.L., Bielski, R.J., *et al.* (2005). Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1022-1030.
- Robinson, D., Wu, H., Munne, R.A., Ashtari, M., Alvir, J.M., Lerner, G., *et al.* (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 393-398.
- Rosen, J.B., & Schulkin, J. (1998). From fear to pathological anxiety. *Psychological Review*, *105*, 325-350.
- Rosenberg, D.R., & Keshavan, M.S. (1998). A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *43*, 623-640.
- Sallee, F.R., Sethuraman, G., Sine, L., & Liu, H. (2000). Yohimbine challenge in children with anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1236-1242.
- Sapolsky, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 925-935.
- Sapolsky, R.M. (1996). Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: The current state of confusion. *Stress*, *1*, 1-19.

- Saxe, G., Stoddard, F., Courtney, D., Cunningham, K., Chawla, N., Sheridan, R., *et al.* (2001). Relationship between acute morphine and the course of PTSD in children with burns. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*, 915-921.
- Schienze, A., Schafer, A., Walter, B., Stark, R., & Vaitl, D. (2005). Brain activation of spider phobics towards disorder-relevant, generally disgust- and fear-inducing pictures. *Neuroscience Letters*, *388*, 1-6.
- Schneier, F.R., Liebowitz, M.R., Abi-Dargham, A., Zea-Ponce, Y., Lin, S.H., & Laruelle, M. (2000). Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 457-459.
- Schulkin, J., Morgan, M.A., & Rosen, J.B. (2005). A neuroendocrine mechanism for sustaining fear. *Trends in Neurosciences*, *28*, 629-635.
- Schwartz, C.E., Snidman, N., & Kagan, J. (1999). Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *38*, 1008-1015.
- Schwartz, T.L., Nihalani, N., Simionescu, M., & Hopkins, G. (2005a). History repeats itself: Pharmacodynamic trends in the treatment of anxiety disorders. *Current Pharmaceutical Design*, *11*, 255-263.
- Schwartz, T.L., Azhar, N., Husain, J., Nihalani, N., Simionescu, M., Coovert, D., *et al.* (2005b). An open-label study of tiagabine as augmentation therapy for anxiety. *Annals of Clinical Psychiatry*, *17*, 167-172.
- Sen, S., Burmeister, M., & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medicine Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *127*, 85-89.
- Sheehan, D.V., Burnham, D.B., Iyengar, M.K., & Perera, P. (2005). Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 34-40.
- Shin, L.M., Kosslyn, S.M., McNally, R.J., Alpert, N.M., Thompson, W.L., Rauch, S.L., *et al.* (1997). Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 233-241.
- Simon, A.B., & Gorman, J.M. (2006). Advances in the treatment of anxiety: targeting glutamate. *NeuroRx*, *3*, 57-68.
- Smith, M.E. (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus*, *15*, 798-807.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C.K., & LeDoux, J.E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, *60*, 329-336.
- Stahl, S.M. (2002). *Psychopharmacologie essentielle*. Paris: Médecine-Sciences.
- Stahl, S.M., Gergel, I., & Li, D. (2003). Escitalopram in the treatment of panic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 1322-1327.
- Stein, M.B., Jang, K.L., Taylor, S., Vernon, P.A., & Livesley, W.J. (2002). Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A twin study. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1675-1681.

- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H.J., & Miltner, W.H. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, *29*, 125-135.
- Straube, T., Mentzel, H.J., & Miltner, W.H. (2006). Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia. *Biological Psychiatry*, *59*, 162-170.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., & Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 1187-1192.
- Szeszko, P.R., Ardekani, B.A., Ashtari, M., Malhotra, A.K., Robinson, D.G., Bilder, R.M., & Lim, K.O. (2005). White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A diffusion tensor imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 782-290.
- Tancer, M.E., & Uhde, T.W. (1997). Role of serotonin drugs in the treatment of social phobia. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58*, 50-54.
- Topolski, T.D., Hewitt, J.K., Eaves, L., Meyer, J.M., Silberg, J.L., Simonoff, E., & Rutter, M. (1999). Genetic and environmental influences on ratings of manifest anxiety by parents and children. *Journal of Anxiety Disorders*, *13*, 371-397.
- Tupler, L.A., & De Bellis, M.D. (2006). Segmented hippocampal volume in children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *59*, 523-529.
- Uhart, M., McCaul, M.E., Oswald, L.M., Choi, L., & Wand, G.S. (2004). GABRA6 gene polymorphism and an attenuated stress response. *Molecular Psychiatry*, *9*, 998-1006.
- Ungar, G., Galvan, L., & Clark, R.H. (1968). Chemical transfer of learned fear. *Nature*, *217*, 1259-1261.
- van Ameringen, M., Mancini, C., Pipe, B., Oakman, J., & Bennett, M. (2004). An open trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 1674-1678.
- van Ameringen, M., Mancini, C., & Oakman, J.M. (1998). The relationship of behavioral inhibition and shyness to anxiety disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *186*, 425-431.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Dolan, R.J., Cath, D.C., Boellaard, R., *et al.* (2004). Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: A study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Research*, *132*, 225-237.
- van Grootheest, D.S., Cath, D.C., Beekman, A.T., & Boomsma, D.I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: A review. *Twin Research and Human Genetics*, *8*, 450-458.
- van Stegeren, A.H., Everaerd, W., Cahill, L., McGaugh, J.L., & Gooren, L.J. (1998). Memory for emotional events: Differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology*, *138*, 305-310.
- van Stegeren, A.H., Everaerd, W., & Gooren, L.J. (2002). The effect of beta-adrenergic blockade after encoding on memory of an emotional event. *Psychopharmacology*, *163*, 202-212.
- Varia, I., & Rauscher, F. (2002). Treatment of generalized anxiety disorder with citalopram. *International Clinical Psychopharmacology*, *17*, 103-107.

- Viding, E., Blair, R.J., Moffitt, T.E., & Plomin, R. (2005). Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7-year-olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 592-597.
- Vythilingam, M., Luckenbaugh, D.A., Lam, T., Morgan, C.A.3rd, Lipschitz, D., Charney, D.S. *et al.* (2005). Smaller head of the hippocampus in Gulf War-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 139, 89-99.
- Wagner, K.D., Ambrosini, P., Rynn, M., Wohlberg, C., Yang, R., Greenbaum, M.S., *et al.* (2003). Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 290, 1033-1041.
- Wagner, K.D., Berard, R., Stein, M.B., Wetherhold, E., Carpenter, D.J., Perera, P., *et al.* (2004). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1153-1162.
- Winter, H., & Irle, E. (2004). Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2194-2200.
- Xu, Y.L., Reinscheid, R.K., Huitron-Resendiz, S., Clark, S.D., Wang, Z., Lin, S.H., *et al.* (2004). Neuropeptide S: A neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*, 43, 487-497.
- Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: Safety and future. *Neurotoxicology*, 25, 215-221.
- Yeragani, V.K., Tancer, M., & Uhde, T. (2003). Heart rate and QT interval variability: Abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Research*, 121, 185-196.