



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار - عنابة

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: BIOLOGIE ANIMALE

Intitulé

**Ripostes Immunitaires et Neuro Endocrines
Chez les individus atteints d'un Stress Post Traumatique**

Presentée par : DJOUINI Amina

Membres de Jury:

* Président : M ^r TAHRAOUI Abdekrim	Professeur	Université de Annaba
* Directeur de Thèse : M ^r BAIRI Abdelmadjid	Professeur	Université de Annaba
* Examineurs : M ^r BELHAMRA Mohamed	Professeur	Université de Biskra
M ^r BOULAKOUD Mohamed salah	Professeur	Université de Annaba
M ^{elle} GRARA Nedjoud	M.C.A	Université de Guelma
M ^r BAAZIZ Nasser	M.C.A	Université de Constantine

Année universitaire: 2015

Remerciements

Louange à Dieu pour m'avoir aidé à réaliser ce modeste travail.

Mes plus vifs remerciements vont à mon directeur de thèse Pr BAIRI A. Dans une ambiance de travail agréable, ses qualités scientifiques, ses suggestions constructives, la confiance dont il a fait preuve à mon égard m'ont permis de mener à bien mon travail.

Mes remerciements vont également aux :

Pr TAHRAOUI A pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Je lui suis très reconnaissante et le remercie grandement pour l'intérêt qu'il aura porté à cette recherche.

Dr GRARA N., de l'Université de Guelma, Dr BAAZIZ N., de l'Université de Constantine, Pr BELHAMRA M., de l'Université de Biskra pour leurs remarques avisées, leurs critiques nécessaires qu'ils apportent à l'amélioration de mon travail.

Pr BOULAKOUD M S qui par son soutien a su répondre à mes sollicitations lorsque le besoin s'en faisait sentir.

Pr TAHAR ALI pour sa disponibilité, ses conseils, orientations, et encouragements.

A tout le personnel enseignant qui a participé à ma formation et m'a aidé à trouver mon chemin.

A toute l'équipe médicale des urgences de l'hôpital Ibn Rochd Annaba, et particulièrement au Pr ATIA R Médecin chef du service de chirurgie orthopédique et traumatologie ainsi qu'au Dr ATIA M H.

Au Dr MANSOURI N.A et son personnel du laboratoire NOUR pour leur accueil bienveillant et leur aide lors des dosages effectués.

Que tous trouvent ici le témoignage de mon sentiment de profonde reconnaissance et de vive gratitude.

Dédicaces

A l'âme de mon grand père et à celle de ma grand-mère pour tout l'amour qu'ils m'ont porté et qui prônaient pour tout but vers lequel entraine le temps et guide le ciel : la modestie, le sens du devoir, l'excellence. Et à croire en une terre où tout doit reflourir.

A mes parents : les plus belles leçons je les ai tenues de vous, rien que de vous. Vous m'avez appris à jeter la lumière sur toute obscurité, à porter l'amour bien plus haut que la vie.

J'ai tenté tant bien que mal à faire mienne votre devise : aller toujours plus loin, toujours plus haut.

A mon époux Hatem et mes deux enfants : Anis et Insaf pour tout le bonheur qu'ils m'ont apporté par leurs sourires qui ont façonné et donné sens à ma vie.

Chawki merci grand merci pour ta très grande disponibilité, et tes encouragements qui m'ont tant aidé à la réalisation de cette thèse.

A mes frères, belles sœurs, nièces et neveux pour leurs attentions.

A toute ma grande famille et belle famille.

A Mme Salemi amie indéfectible de ma mère et marraine de mes deux petits, merci pour sa douceur de cœur, son savoir être, son savoir vivre.

A Yousria que je pouvais consulter sur tout et à tout moment. Avec le temps tu as su prendre une très grande place dans mon cœur.

A Leila : tu as été et tu resteras à jamais la sœur que j'ai toujours souhaité avoir.

Par ton soutien multiforme et sans faille, ta grande compétence, ton sens du devoir tu m'as inondé de bonheur, de clarté, mille fois merci.

Nadjia, Hanene, Meriem merci de m'avoir aimé telle que je suis, merci d'être mes amies.

A toutes les personnes qui ont apporté leur pièce à l'édifice, leur goutte d'eau au fleuve, à la mer, leur fleur au jardin, leur note à la symphonie.

A tous ceux que j'ai connus et aimés,

Merci du plus profond de mon cœur.

A b s t r a c t

Depending on the nature and severity of the trauma (physical assault, natural disaster, accident, etc.) the individual responds, but there is a disturbance of the various neuroendocrine immune and metabolic systems involved.

Our experiment has been carried out at the University Hospital's emergency Ibn Rushd-Unit Annaba (Algeria) spanning over a period of 24 months has focused on the study of a masculine population victim of road accidents that is the most representative of the victims in our country.

Casualties were divided into two groups:

- V1 (victim1 group) physical injury not serious
- V2 (victim2 group) with severe physical injuries

Our control group individuals in this batch have volunteered for the experiment. They have a mental balance, and did not suffer any trauma experienced for 5 years.

Blood samples were taken within a few hours after accident.

We measured glucose, cholesterol, triglycerides, plasma cortisol, TSH, T3, T4, plasma testosterone and IgG / IgM immunoglobulins.

The results reveal hyperglycemia in both groups victims of road accidents; low levels of cholesterol and triglycerides, TSH, T3, for the batch V2, in what regard the level of the cortisol and plasma testosterone, they are significantly lower compared to the control group.

We also noted the low levels of immunoglobulins IgG and IgM for the same batch V2.

Following the results of individuals with severe injuries after a road accident are more likely to develop post-traumatic stress disorder which will have repercussions on some social and professional family of injured.

Keywords : stress, posttraumatic stress, cortisol, testosterone, immunity, accidents

المخلص

حسب طبيعة و شدة الإصابة (هجوم فيزيائي – كارثة طبيعية- حادث ..) يتم رد الفرد على ذلك و لكن يحدث اختلال على مستوى مختلف الأنظمة العصبية الباطنية و المناعي الأيضي . تجربتنا قـمنا بها على مستوى المستشفى الجامعي و حدة الاستعجالات – ابن رشد – عنابة (الجزائر) .امتدت على مدار 24 شهرا و ارتكزت على دراسة الفئة الذكرية ضحية حوادث المرور ، حيث تعتبر الأكثر تمثيلا للضحايا في بلدنا . انقسم المصابون إلى فوجين (مجموعتين) .

● ف1 : (فوج ضحايا 1) : إصابات فيزيائية غير خطيرة .

● ف2 : (فوج ضحايا 2) : إصابات خطيرة .

الفوج الشاهد : أفراد متطوعون ، يتمتعون باتزان نفساني ، و لم يتعرضوا لأي إصابة منذ 5 سنوات

تمت سحوبات الدم في الساعات التي تلت الحادث ، وقد قمنا بقياس نسبة الجلوكوز والكوليسترول والدهون الثلاثية، الكورتيزول البلازما، TSH، T3، T4، هرمون تستوستيرون البلازما والمناعية مفتش / الغلوبولين المناعي

النتائج تكشف عن ارتفاع السكر في الدم في كلا المجموعتين ضحايا حوادث الطرق. V2 للدفعة للTSH، T3 مستويات منخفضة من الكوليسترول والدهون الثلاثية، عندما يكون مستوى الكورتيزول وهرمون تستوستيرون البلازما، فهي أقل بكثير مقارنة مع مجموعة التحكم، سجلنا كذلك انخفاض مستوى الأجسام المضادة IgG و IgM

-تبعاً للنتائج المتحصل عليها ، الأفراد الذين يحملون إصابات خطيرة بعد تعرضهم لحادث مرور هم الأكثر قابلية للإصابة بالاختلال ما بعد الصدمة ، و التي تحمل تداعيات على الحياة العائلية ، الاجتماعية و العملية للمصابين .

كلمات البحث : الإجهاد، والتوتر ما بعد الصدمة، الكورتيزول، هرمون التستوستيرون، والحصانة، وحوادث

R é s u m é

Selon la nature et l'intensité du traumatisme (agression physique, catastrophe naturelle, accident, etc.) l'individu riposte, mais il se produit une perturbation des différents systèmes neuroendocriniens immunitaires et métaboliques impliqués.

Notre expérimentation a été réalisée au CHU unité d'urgence de l'Ibn-Rochd d'Annaba (Algérie) s'étalant sur une période de 24 mois, a porté sur l'étude d'une population masculine victime d'accident de la route qui est la plus représentative des victimes dans notre pays.

Les accidentés ont été divisés en deux groupes :

- V1 (groupe victime 1) : ayant des traumatismes physiques sans gravité
- V2 (groupe victime 2) : ayant de graves blessures physiques

Le groupe témoin : les individus de ce lot se sont portés volontaires pour l'expérimentation. Ils sont dotés d'un équilibre psychique, et n'ont subi aucun traumatisme connu depuis 5ans.

Les prélèvements sanguins ont eu lieu dans les heures qui suivent l'accident.

Nous avons mesuré les taux de glucose, cholestérol, triglycérides, cortisol plasmatique, TSH, T3, T4, la testostérone plasmatique et les immunoglobulines IgG/IgM.

Les résultats révèlent une hyperglycémie chez les deux groupes victimes d'accident de la route ; des niveaux bas de cholestérol et triglycérides, TSH, T3, pour le lot V2, quand au niveau du cortisol et de la testostérone plasmatique, ils sont significativement bas comparativement au lot témoin.

On note également des niveaux bas des taux d'immunoglobulines IgG et IgM pour ce même lot V2.

Suite aux résultats obtenus les individus qui présentent de graves blessures après un accident de la route sont les plus susceptibles de développer un trouble du stress post traumatique qui aura des répercussions certaines sur la vie familiale, sociale et professionnelle des accidentés.

Mots clés: stress, stress post-traumatique, cortisol, testostérone, l'immunité, les accidents

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
1	Représentation schématique du protocole expérimental.	11
2	Variation du taux de glucose plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.	38
3	Variation du taux de cholestérol plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.	39
4	Variation du taux des triglycérides plasmatiques (g/l) chez les hommes accidentés de la route.	40
5	Variation du taux de cortisol plasmatique (nmol/l) chez les hommes accidentés de la route.	41
6	Variation du taux de la TSH plasmatique (μ U/ml) chez les hommes accidentés de la route.	42
7	Variation du taux de la T3 plasmatique (nmol/l) chez les hommes accidentés de la route.	43
8	Variation du taux de la T4 plasmatique (μ g/dl) chez les hommes accidentés de la route.	44
9	Variation du taux de la testostérone plasmatique (nmol/l) chez les hommes accidentés de la Route.	45
10	Variation du taux d'IgG plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.	46
11	Variation du taux d'IgM plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.	47

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot témoin.	31
2	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot V1.	32
3	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot V2.	33
4	Résultats de l'analyse de la variance à un critère de classification modèle fixe de la comparaison, entre les lots, des moyennes de chacune des 10 variables.	34
5	Représentation des groupes de lots homogènes selon la méthode de Tukey.	36
6	Représentation des lots par rapport au lot Témoin (test de Dunnett).	37

Liste des Abréviations

SGA :	syndrome général d'adaptation.
SSPT :	syndrome de stress post traumatique.
ESPT :	état de stress post traumatique.
TSPT :	trouble de stress post traumatique.
TSH :	thyroïd stimulating hormone.
T3 :	triiodothyronine.
T4 :	thyroxine.
IgG :	immunoglobulines G.
IgM :	immunoglobulines M.
CHU :	centre hospitalo-universitaire.
V1 :	victimes 1.
V2 :	victimes 2.
EDTA :	acide éthylène diamine tétraacétique.
CRH :	cortico-releasing hormone.
ACTH :	adéno-corticotrophin hormone.
HHS :	hypothalamo-hypophyso-surrenalien.
SNA :	système nerveux autonome.
HTA :	hyper tension artérielle.
SNC :	système nerveux central.
PVN :	noyau para-ventriculaire.
CRF :	cortico-releasing factor.
TRH :	thyroïd libérine.
LH:	hormone lutéinisante.
SBP:	sex binding protein.
SHBG:	sex hormone-binding globulin.
DHT:	dihydrotestérone.
LHRH:	hormone lutéinisante hypothalamo releasing hormone.
FSH:	follicle-stimulating hormone.
hCG:	human chorionic gonadotropin.
SP:	substance P.
NPY:	neuro peptide Y.
NK:	natural killer.
AVP:	arginine vasopressine.

SOMMAIRE

1 – INTRODUCTION.	1
2 – MATERIEL ET METHODES.	9
2-1 - Matériel biologique.	9
2-1-1 - Déroulement et population étudiée.	9
2-1-2 - Lieu et durée de l'expérimentation.	9
2-1-3 - Lots expérimentaux.	9
2-1-4 - Prélèvement sanguin.	10
2-1-5 - Protocole expérimental.	11
2-2 - Méthodes.	12
2-2-1 - Dosage des paramètres biochimiques.	12
2-2-1-1 - Dosage du glucose plasmatique.	12
2-2-1-1-1 – Principe.	12
2-2-1-1-2 - Mode opératoire.	13
2-2-1-2 - Dosage du cholestérol par la méthode de la cholestérol-oxydase	13
2-2-1-2-1 – Principe.	13
2-2-1-2-2 - Mode opératoire.	14
2-2-1-3 - Dosage des triglycérides par la méthode de la glycérol-oxydase	15
2-2-1-3-1 – Principe.	15
2-2-1-3-2 - Mode opératoire.	16
2-2-1-3-3 - Calcul de la concentration.	16
2-2-2 - Dosages des paramètres immunitaires.	16
2-2-2-1 - Principe.	17
2-2-2-2 - Mesure des échantillons des patients.	17
2-2-3 - Dosage des paramètres hormonaux.	18
2-2-3-1 - Dosage du cortisol plasmatique.	18
2-2-3-1-1 – Principe.	18
2-2-3-1-2 - Etapes du dosage.	19
2-2-3-2 - Dosage de la T.S.H.	19
2-2-3-2-1 – Principe.	20
2-2-3-2-2- Etapes du dosage.	20
2-2-3-3 - Dosage de la T4.	21
2-2-3-3-1 - Principe.	21
2-2-3-3-2 - Etapes du dosage.	22
2-2-3-4 - Dosage de la T3.	22
2-2-3-4-1 - Principe.	23
2-2-3-4-2 - Etapes du dosage.	24
2-2-3-5 - Dosage de la testostérone plasmatique.	24
2-2-3-5-1 - Principe.	25
2-2-3-5-2 - Etapes du dosage.	26
2-2-4 - Méthodes d'analyses statistiques.	26
2-2-4-1 - Description des données.	27
2-2-4-2 - Comparaison entre les lots des caractéristiques moyennes test de l'analyse de la variance(ANOVA).	27

2-2-4-3 - Recherche de groupes de lots homogènes, Méthode de la plus petite différence significative (p.p.d.s) Méthode de Tukey.	28
2-2-4-4 - Test de Dunett.	29
3-RESULTATS ET INTERPRETATIONS.	31
3-1 - Résultats des analyses de la variance univariée .	31
3-1-1 - Description des données : résultats statistiques.	31
3-1-1-1 - Lot Témoin.	31
3-1-1-2 - Lot V1 .	32
3-1-1-3 - Lot V2 .	33
3-1-2 - Résultats de l'analyse de la variance univariée (ANOVA).	34
3-2 - Résultats statistiques de la Méthode de la plus petite différence significative p.p.d.s .Méthode de Tukey.	35
3-3 - Résultats du test de Dunett.	37
3-4 - Représentations graphiques et interprétations.	38
3-4-1 - Représentations graphiques des variables biochimiques : Glucose, Cholestérol, Triglycérides :	38
3-4-2- Représentations graphiques des paramètres hormonaux : Cortisol, TSH, T3, T4, Testostérone.	41
3-4-3- Représentation graphiques des paramètres immunitaires humoraux : IgG, IgM.	46
4-DISCUSSION.	49
4-1- Discussion des Paramètres biochimiques.	49
4-1-1 - Le glucose.	49
4-1-2 - Cholestérol et triglycérides.	54
4-2- Discussion des paramètres hormonaux.	56
4-2-1 - Le cortisol	56
4-2-2 - Les hormones thyroïdiennes.	67
4-2-3 - La Testostérone.	69
4-3 - La réponse immunitaire humorale (IgG, IgM).	73
4-4 - Données épidémiologiques concernant l'état de stress post traumatique.	83
4-5 - Critères diagnostiques d'un état de stress post traumatique.	85
5-CONCLUSION.	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	90
ANNEXES.	

Introduction

1 - INTRODUCTION:

Les systèmes de transport terrestres sont devenus une des composantes fondamentales du monde moderne. En accélérant les communications et la circulation des marchandises et des personnes, ils ont créé une révolution dans les relations économiques et sociales contemporaines.

Toutefois, l'introduction des nouvelles technologies n'a pas été sans conséquence : la pollution de l'environnement, le stress urbain et la dégradation de la qualité de l'air sont directement liés aux systèmes modernes de transports terrestres.

Mais surtout, ces transports sont de plus en plus à l'origine d'accidents de la circulation qui entraînent un nombre croissant de décès prématurés et de handicaps physiques et psychologiques.

Ces accidents anéantissent des milliers de vies humaines, causent des tragédies sociales et engendrent des pertes économiques et financières fort importantes.

Selon les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (2009), la route provoque chaque année plus de 1,3 million de décès et de 20 à 50 millions de blessés.

En Algérie, les statistiques fournies par le ministère des Transports révèlent des chiffres de plus en plus alarmants concernant les accidents de la route ; 40 000 accidents se produisent chaque année, entraînant plus de 4 000 morts et 60 000 blessés, dont des handicapés à vie (Centre national de prévention et de sécurité routières, 2009).

Par conséquent, les accidents de la circulation constituent un problème de santé publique majeur, mais négligé, qui appelle des efforts concertés en vue d'assurer durablement une prévention efficace.

Les traumatismes dus aux accidents de la circulation constituent un problème croissant, et touchent proportionnellement davantage les groupes d'usagers de la route les plus vulnérables notamment les plus démunis. Plus de la moitié des personnes tuées dans des accidents de la circulation sont de jeunes adultes âgés de 15 à 44 ans qui assurent souvent le revenu de leur famille- (Nantulya V.M, Reich M.R ,2002 ; Laflamme L, Diderichsen F, 2000)

Les accidents de la circulation devraient représenter d'ici 2020 la troisième principale cause mondiale de maladies et traumatismes (Murray C.J.L, Lopez A.D, 1996).

Dans notre pays, la situation est encore aggravée par l'urbanisation rapide et non planifiée.

Le manque d'infrastructures adéquates dans nos villes, ainsi que l'absence d'un cadre réglementaire approprié rendent la croissance exponentielle du nombre d'accidents de la circulation encore plus préoccupante.

Les conséquences d'un traumatisme lié à un accident de la circulation peuvent non seulement être physiques, mais également psychologiques.

Le trauma est une entité clinique utilisée en chirurgie et désignée par la philosophe Saint Girons B (2011), comme un état dans lequel une blessure grave jette l'organisme. Si dans un premier temps il désigne un dommage physique provoqué par une blessure, dans un deuxième temps il est considéré comme générateur de stress, notion très utilisée en médecine. Sauvagnat F(2007), subdivise le trauma médical en deux domaines : le domaine anatomique et chirurgical et le domaine des systèmes de régulations corporelles (systèmes endocriniens, immunologiques, neurologiques).

Le premier domaine concerne l'impact que peut avoir sur l'organisme un choc physique.

Nous parlons de polytraumatisme, de traumatisme crânien, traumatisme thoracique, abdominal, traumatismes des membres.

Cette conception du trauma est très ancienne, elle est connue depuis la fin du XIX siècle où elle est liée aux accidents de chemin de fer (railway spine). Les médecins de l'époque pour décrire les symptômes post-traumatiques (railway spine) ont recours à la notion de lésion cérébrale minimale. Ils décrivent des symptômes post-traumatiques avec une perte de conscience accompagnée de crises d'épilepsie. Cette description minimaliste des troubles des chemins de fer et son explication lésionnelle neurologique viennent s'opposer à la même époque à la théorie de Beard G.M(1869) concernant la neurasthénie.

C'est au tournant du XXe siècle que nous pouvons situer le deuxième domaine ;

L'endocrinologie fait des progrès remarquables et relègue au second plan les théories de la lésion minimale et celle de la neurasthénie. Le physiologiste britannique Sharpey-Schafer E montre qu'un extrait de glandes surrénales injecté à un animal produit un effet sur sa pression sanguine et rétrécit les vaisseaux sanguins. (Krediet C.T.P, Wieling W,2008). En 1901, le japonais Takemine J (1854-1922) isole l'adrénaline. C'est une hormone sécrétée pendant les périodes de stress et qui a un effet sur le rythme cardiaque. Cannons W.B(1914) à Harvard, va investir ce nouveau domaine. Il va découvrir la noradrénaline. Il énonce la théorie de l'homéostasie, selon laquelle les mécanismes fonctionnels maintiennent entre eux un état d'équilibre à l'intérieur du corps (homéostasie).

Si un déséquilibre se produit suite à un choc, la fonction homéostatique permet le rétablissement à l'équilibre de l'organisme. Il le prouve par une série d'expériences sur l'animal. Lorsque le système nerveux est excité par une émotion violente, la sécrétion d'adrénaline s'élève, un autre système (système sympathique) vient alors rétablir l'équilibre interne de l'organisme par la sécrétion de l'hormone noradrénaline. A partir de ces travaux établissant une continuité entre un vécu traumatique et les réactions organiques se dégagent des travaux ayant trait au stress.

Le stress a été introduit par l'endocrinologue canadien Hans Selye, en 1956 dans un ouvrage intitulé *The stress of life* (Le Stress de la vie).

Dr Hans Selye, endocrinologue, introduit lui aussi le concept de stress en individualisant les réactions physiologiques communes à toutes les agressions. Il définit le stress comme étant un ensemble de réponses non spécifiques de l'organisme pour faire face à des situations d'agression. Le stress est une stimulation ponctuelle, agressive ou non, (détresse ou eustress) qui déclenche un ensemble de réactions de l'organisme impliquant des réponses neuronales, neuroendocrines, métaboliques et comportementales, Ces réponses se rassemblent dans le syndrome général d'adaptation au stress qui permet à un individu de faire face au stress/stresseur de manière plus ou moins adaptée.

La réponse de l'organisme au stress met en jeu le SNC, SNP et S endocrinien (SE) qui prennent en charge le stress selon 3 phases :

- Réception du stress par les organes sensoriels et leurs innervations afférentes.
- Programmation de la réaction au stress au niveau du cortex et du système limbique (SL) (amygdale, bulbe olfactif, hippocampe, septum, corps mamillaire...). Le couple cortex/SL est un système d'analyse comparative utilisant comme banque de données des "souvenirs" issus d'expériences affectives et de l'apprentissage. Ainsi, le cerveau compare la situation nouvelle (le stress) à des expériences passées afin d'élaborer une réponse adaptée.
- Déclenchement de la réponse de l'organisme via l'amygdale et l'hippocampe qui agissent sur l'hypothalamus et la formation réticulée du tronc cérébral afin d'activer le système nerveux neuro-végétatif orthosympathique (SNVO) et le système neuro-endocrinien (SNE) (glandes surrénales). La formation réticulée déclenche plus particulièrement la réaction d'alarme dont l'amplitude est modulée par le SL.

L'ensemble de ces réponses est appelé syndrome général d'adaptation (SGA) qui évolue en 3 phases dans le temps : la phase d'alarme ou d'alerte, la phase de résistance ou d'adaptation et la phase d'épuisement. Selon cette définition le stress est un état qui se manifeste par un syndrome

spécifique, englobant tous les changements aspécifiques qui interviennent dans le système biologique.

Le stress constitue dans un premier temps, l'agent causal, le plus souvent représenté par des agents extérieurs nocifs. Dans un deuxième temps, le stress n'est plus l'agent causal, mais la réponse de l'organisme à cet agent.

Ainsi Selye H (1950) considère le stress comme étant tout à la fois l'agent et le résultat de son action. Il faut rappeler que dans l'élaboration de ce concept, Selye faisait déjà la distinction essentielle entre eustress (bon stress) et distress (mauvais stress).

Le concept de stress a donc évolué et changé de signification au cours des années, de causes déclenchantes de Cannon, il devient effet consécutif avec Selye (1936,1950). Ensuite on a assisté à un élargissement progressif du concept et de son champ d'application.

Les travaux de recherche se sont multipliés et ont suivi schématiquement deux axes de recherche :

Le premier s'est focalisé sur les aspects neurobiologiques du stress et le second sur les dimensions psychologiques selon trois approches : psychosociale, cognitive, et psychobiologique (Routier A, 1991).

Les études neurobiologiques ont permis de préciser la nature et le rôle des systèmes hormonaux et neuronaux qui sont impliqués dans la mise en œuvre et régulation du stress. Tandis que les travaux psychologiques se sont intéressés aux aspects relationnels entre la réaction et l'agression. Ainsi, le concept du stress s'est élargi aux agressions psychologiques et sociales.

Certains auteurs remarquent l'influence de l'environnement social comme étant le facteur déterminant les caractéristiques des réactions de stress.

La réaction du stress n'est donc plus considérée comme une simple réponse limitée dans le temps, mais devient une réponse adaptative, dynamique et qui est à la fois biologique et comportementale par la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien appelé axe corticotrope.

Dans la population générale, les accidents de la route sont les principales causes d'états de stress post-traumatiques. (Norris F.H, 1992 ; De Mey-Guillard C *et al.*, 2005)

Blanchard *et al.*, (1998) ont étudié une population ayant subi un accident de la circulation 1 à 2 ans plus tôt. Cette étude montre que les personnes qui présentent un ESPT ont une plus grande probabilité de souffrir d'un trouble de l'humeur.

Le risque de complication post-traumatique à type de syndrome dépressif est donc également à prendre en compte.

Lors de ces accidents, la première prise en charge médicale est conduite par les pompiers avant le transfert aux urgences où la priorité est de maintenir le patient en vie. Le bilan physique est donc logiquement mené en premier, mais qu'en est-il du bilan psychologique ?

Le stress psychique est théoriquement évoqué dans le certificat initial, mais en pratique celui-ci n'est qu'exceptionnellement recherché. Il est pourtant connu que l'ESPT est d'autant plus fréquent que le traumatisme n'est ni nommé, ni reconnu (Crocq L, 1997).

Une étude en médecine générale évalue à 4,7 % le nombre de patients présentant un état de stress post-traumatique non connu (Bernstein M, 2010) avec un retentissement important sur la qualité de vie. Il est donc primordial de pouvoir diagnostiquer précocement les personnes à risques.

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un trouble psychiatrique fréquent. Il a un retentissement important sur la qualité de vie du sujet.

Les états de stress post-traumatiques liés aux accidents de la route sont les plus nombreux, mais aussi, les moins diagnostiqués.

La psychiatrie américaine considère, un stress post-traumatique, inducteur d'un cortège de symptômes encore appelé « état de stress post-traumatique ». Dans cette conception est mis en avant le caractère organique du traumatisme.

Le trouble de stress post-traumatique (aussi désigné syndrome de stress post-traumatique, SSPT,) est une réaction psychologique consécutive à une situation durant laquelle l'intégrité physique et/ou psychologique du patient et/ou de son entourage a été menacée et/ou effectivement atteinte (accident grave, mort violente, viol, agression, maladie grave, guerre, attentat, etc.).

La réaction immédiate à l'évènement se traduit par une peur intense, par un sentiment d'impuissance ou par un sentiment d'horreur. Le SSPT survient parfois à la suite de la réaction aiguë de stress à la situation anxiogène, mais il peut aussi apparaître beaucoup plus tard (après plusieurs semaines ou plusieurs mois).

Si un terrain psychologique ou psychiatrique fragile (dépression, anxiété...) peut augmenter le risque de développer un SSPT, une expérience traumatisante peut, à elle seule, faire apparaître un SSPT chez des personnes ne présentant aucun antécédent.

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est la dénomination récente d'un ensemble de symptômes observés et étudiés depuis le début du siècle sous différents vocables. En effet, Oppenheim H(1889) crée le terme « névrose traumatique ». À la même époque, Charcot J M remarque des symptômes similaires chez ses patientes de la salpêtrière et se consacre ainsi à l'étude de cette « névrose hystérique ».

L'étude de l'hystérie et de sa genèse par Freud S et Charcot J.M (1893), avait entamé le questionnement sur le rôle des traumatismes dans la genèse des troubles mentaux. Par la suite, c'est surtout par le biais des études de psychiatrie militaire lors des première et deuxième guerres mondiales que l'étude des névroses traumatiques s'est maintenue. C'est ensuite par le biais des études de psychiatrie militaire concernant le « choc des tranchées » (« shell shock »), la « névrose de guerre » et la « traumatophobie » lors des première et deuxième guerres mondiales, que l'étude des névroses traumatiques s'est poursuivie.

Les séquelles psychologiques graves démontrées dans les années 1970 par les vétérans de la guerre du Vietnam, ont provoqué un regain d'intérêt pour la pathologie traumatique. En 1974, Burgess A.W et Holmstrom L.L publient un article sur le « rape trauma syndrome », identifiant les séquelles psychologiques et somatiques d'un autre traumatisme, jusqu'alors peu évalué : l'agression sexuelle et d'évènements traumatisants.

Selon Van der Kolk, B.A *et al* (1996), le neurologue allemand Herman Oppenheim (1889) aurait le premier utilisé le terme de « névrose traumatique » (traumatic neurosis) pour décrire la symptomatologie présentée par des accidentés de la construction du chemin de fer.

Herman Oppenheim a proposé le terme de « névrose traumatique » pour désigner les problèmes fonctionnels occasionnés par de subtils changements moléculaires dans le système nerveux central. L'apparition fréquente de symptômes cardiovasculaires chez les personnes traumatisées à la suite d'accidents de travail, puis chez les soldats sur la ligne de feu, a amorcé une longue tradition d'association des troubles du stress post-traumatique avec la « névrose cardiaque » (cardiac neurosis). La liste des dénominations peut se lire comme ceci : « cœur irritable » (irritable heart) et cœur de soldat (soldiers heart) chez Myers ABR(1870) et Da Costa JM(1871) selon l'antique représentation symbolique des émotions et des sentiments par le cœur où se confondent le cœur-symbole et le cœur-organe. Les appellations différentes se poursuivent avec une « action désordonnée du cœur » (disorderly action of the heart) et une « asthénie neurocirculatoire » (neurocirculatory asthenia), selon Merskey H (1991, cité par Van der Kolk B.A *et al.*, 1996).

L'état de stress post-traumatique est un ensemble de réactions (ou symptômes) qui peut se développer chez une personne après qu'elle ait vécu, été témoin ou confrontée à un traumatisme, c'est-à-dire un évènement qui a provoqué la mort ou de graves blessures et qui a suscité une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. Un tel évènement peut être un accident, une agression violente, un viol, un hold-up, une prise d'otage, un incendie, un tremblement de terre, une inondation, etc.

C'est d'ailleurs, dans les années 1980, aux Etats-Unis que les victimes de guerre obtiennent une reconnaissance. Le DSM IV(manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux) crée une nouvelle entité clinique : le post-traumatique stress disorder (PTSD).

La notion de stress fonde la conception théorique dominante pour expliquer de façon psychique et physiologique toute réaction à une situation de danger (Sauvagnat F, 2008).

Selon Turin J.M (2008), le trauma est l'effet d'une expérience intense accompagnée d'émotions, dont le processus s'est immobilisé sans être achevé.

L'explication de cet échec provient du caractère inopiné, inattendu de cette expérience, impossible à intégrer psychiquement.

À partir de cette impossibilité, de cette situation traumatique, nombreuses recherches neuro-psyco-endocrino-immunologique ont vu le jour.

Nous nous sommes intéressés à un stress que nous considérons comme traumatisant (accident de la route) encore peu étudié en Algérie. Ce stress cause hélas encore énormément de pertes humaines et a de nombreuses conséquences négatives sur la vie et la santé de l'homme, en mettant en avant ses répercussions sur le plan métabolique (glucose, cholestérol, triglycérides) hormonale (cortisol, TSH, T3, T4, testostérone) et immunitaire (IgG, IgM).

En sélectionnant une population masculine accidentée de la route et qui est la plus touchée par cet événement dans notre pays, ce travail va permettre d'explorer la capacité d'adaptation de l'organisme de cette population. Elle reste l'une des plus exposée au développement d'un syndrome de stress post-traumatique et peu suivie habituellement sur le plan général et, plus particulièrement sur le plan psychologique.

Matériel & Méthodes

2 – MATERIEL ET METHODES:

2-1 - Matériel biologique :

2-1-1 - Déroulement et population étudiée :

Notre étude a été réalisée sur 60 individus de sexe masculin âgés de 35 à 40 ans, dont 40 ont subi un traumatisme physique lié à un violent accident de la circulation.

Ils sont sélectionnés au moment de leur prise en charge par le personnel médical des urgences du CHU (centre hospitalo-universitaire) et sont comparés à une population témoin de 20 individus (hommes).

2-1-2 - Lieu et durée de l'expérimentation :

L'expérimentation a été réalisée au niveau de l'unité des urgences (déchoquage et réanimation) du CHU Ibn Rochd d'Annaba.

Le recrutement du plus grand nombre de patients s'est réalisé durant l'été 2011 (Juin-Août), période connue pour son fort taux d'accidents de la circulation.

2-1-3 - Lots expérimentaux :

Les patients sélectionnés pour notre étude ont été répartis suite au traumatisme plus ou moins violent à caractère destructeur lié à l'accident de la route, selon la gravité des blessures, et après avis médical, en 2 lots expérimentaux de 20 individus chacun, comparés à un lot témoin de 20 hommes.

Lot (T) témoin : À l'aide du test de Lafleur J et Béliveau R (santé mentale Canada), nous avons évalué le niveau de stress d'une vingtaine d'hommes qui se sont portés volontaires pour l'expérimentation. Cette évaluation a été réalisée deux mois avant le début de l'expérimentation puis au moment de l'expérimentation. Nous avons comparé les résultats de ces individus pour les deux tests et conclu selon les directives de santé mentale Canada qu'ils sont dotés d'un équilibre psychique, et n'ont subi aucun traumatisme durant l'année qui précède le début de notre expérimentation.

Lot V1 (victimes1) : Les hommes de ce lot ne considèrent pas avoir été en danger réel malgré qu'ils aient subi un traumatisme physique (accident de la circulation), mais nécessitant un transfert vers la structure d'urgences, vu leurs légères blessures.

Lot V2 (victimes2): Les hommes de ce lot ont subi un traumatisme physique (accident de la circulation), avec de graves blessures qui ont nécessité un transfert immédiat vers les services d'urgences.

2-1-4 - Prélèvement sanguin :

Le prélèvement du sang veineux est réalisé à l'admission du patient au service des urgences du CHU Ibn Rochd d'Annaba. Le prélèvement sanguin se fait au niveau du pli du coude, sauf pour certains cas. Le sang est collecté dans des tubes à EDTA.

Après centrifugation immédiate pendant 20 minutes à 3500 tr/min, le plasma aliquoté, dans des tubes Eppendorf, est congelé à -14°C. Il servira aux dosages du glucose, cholestérol, triglycérides, cortisol, TSH, T3, T4 testostérone, IgG et IgM .

2-1-5 - Protocole expérimental :

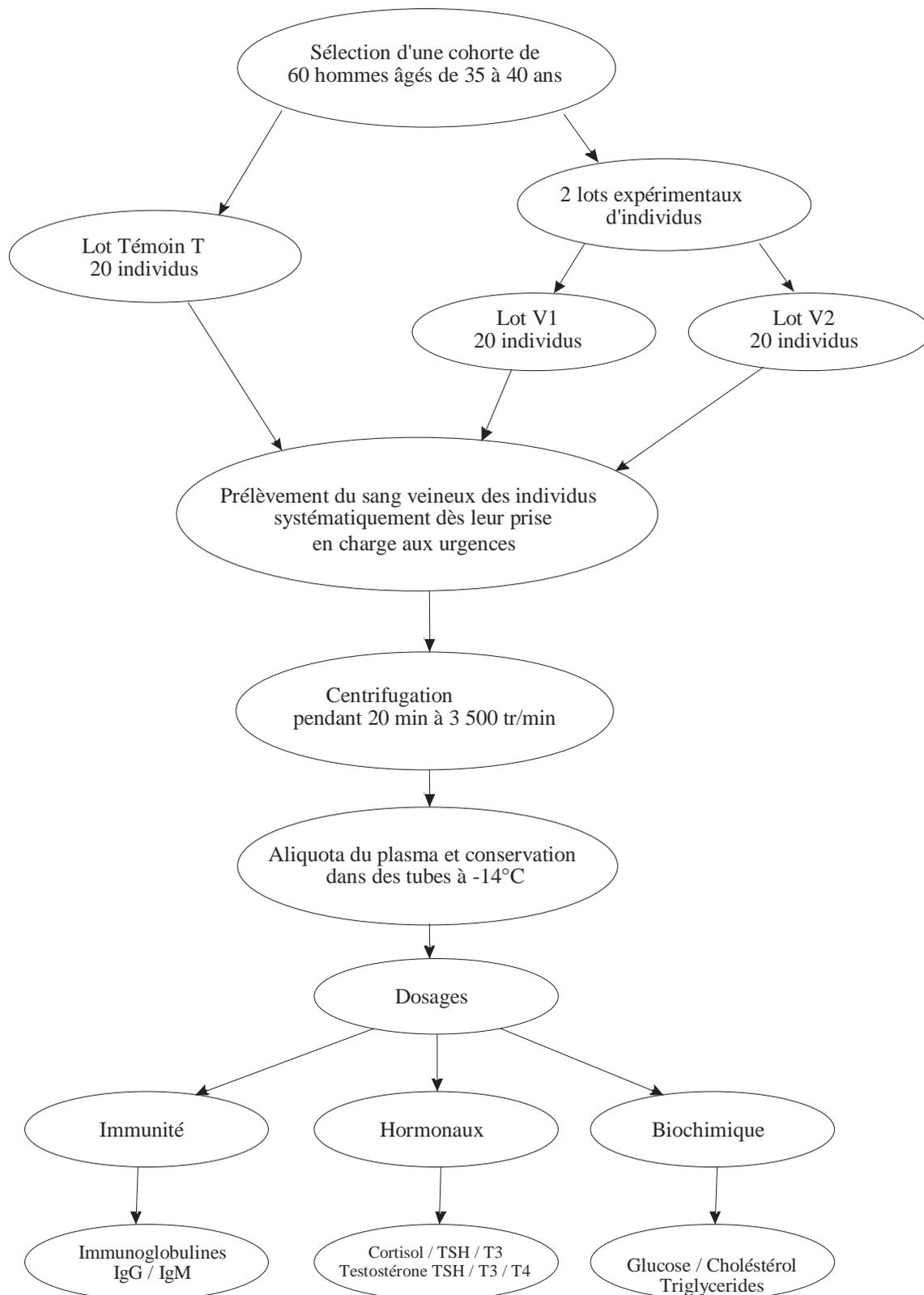


Figure 1 : Représentation schématique du protocole expérimental.

2-2 - Méthodes :

Les différents dosages (biochimiques, hormonaux, immunitaires) ont été réalisés au niveau d'un laboratoire d'analyses médicales privé, Annaba.

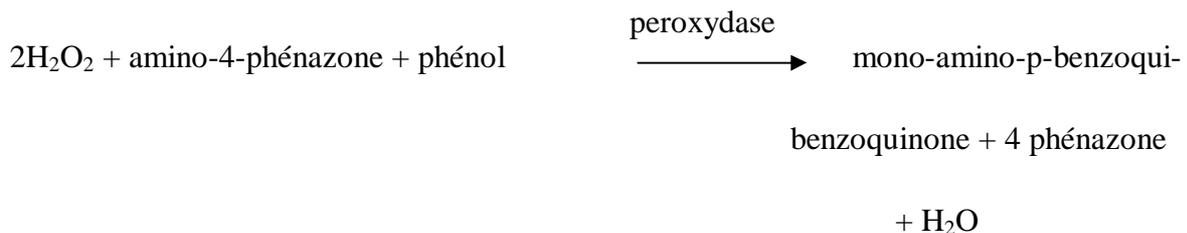
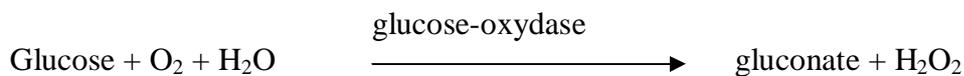
2-2-1 - Dosage des paramètres biochimiques :

2-2-1-1 - Dosage du glucose plasmatique :

Le dosage du glucose a été réalisé selon la technique de Trinder P (1969).

2-2-1-1-1-Principe :

En présence de la glucose-oxydase (G.O.D.), le glucose est oxydé en acide gluconique. L'eau oxygénée H_2O_2 libérée au cours de la réaction réagit sous l'action de la peroxydase (P.O.D.) avec le phénol et l' amino-4-phénazone, pour former un complexe rose. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.



2-2-1-1-2 - Mode opératoire :

	Standard	Echantillon	Blanc
Standard	10µl	-	-
Echantillon	-	10µl	-
Blanc	1 ml	1 ml	1 ml

On laisse incuber pendant 30 minutes à la température ambiante (20-25°C) ou pendant 10 minutes au bain-marie à 37°C.

- Longueur d'onde : Hg 505 nm (470 – 560 nm) ;
- Spectrophotomètre Jenway 6 300 ;
- Cuve : 01 cm d'épaisseur.

Le taux du taux de glucose se fait selon la formule suivante :

$$\text{Glucose (g/l)} = \frac{\text{D.O. échantillon} \times n}{\text{D.O. Étalon}}$$

D.O. : Densité optique ;

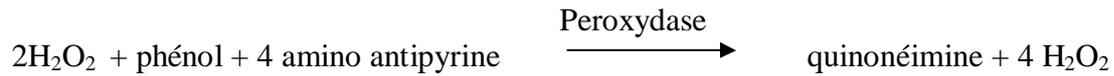
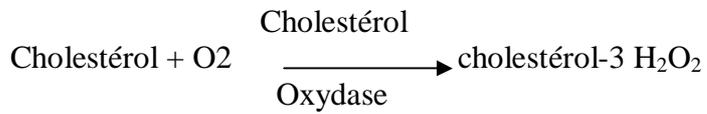
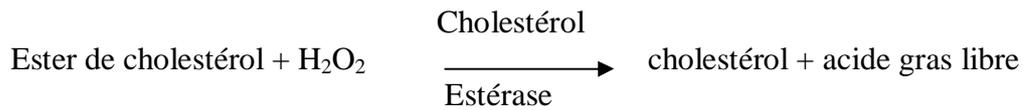
n : Concentration de l'étalon = 1 g/l.

2-2-1-2 - Dosage du cholestérol par la méthode de la cholestérol-oxydase :

2-2-1-2-1 - Principe :

D'après la technique enzymo-colorimétrique de Thomas L (1992), le cholestérol et ses esters sont libérés à partir des lipoprotéines par des détergents.

La cholestérol-estérase hydrolyse les esters et le H₂O₂ est formé par l'oxydation enzymatique du cholestérol sous l'action de la cholestérol oxydase suivant les réactions suivantes :



2-2-1-2-2 - Mode opératoire :

- Longueur d'onde : 505 nm (500- 550 nm) ;
- Température d'incubation : 25 -30°C ou 37°C ;
- Spectrophotomètre JENWAY 6300 ;
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre avec le blanc.

	Standard	Echantillon	Blanc
Standard	10 µl	-	-
Echantillon	-	10 µl	-
Blanc	1 ml	1 ml	1 ml

On mélange à l'aide d'un agitateur et on laisse incuber pendant 10 à 20 minutes à 25°C.

On lit l'absorbance de l'échantillon contre le blanc réactif.

$$[\text{Cholestérol}] = \frac{\text{E échantillon}}{\text{E standard}} \times [\text{étalon}]$$

Etalon = 2

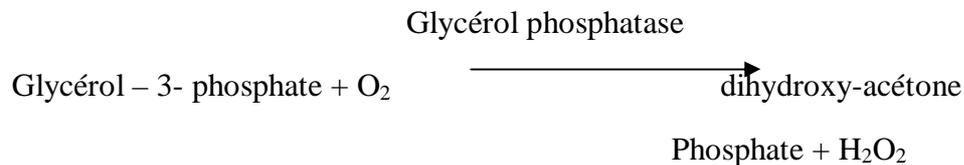
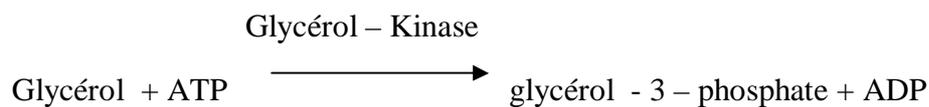
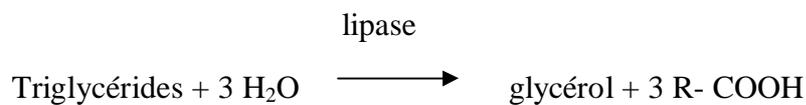
2-2-1-3 - Dosage des triglycérides par la méthode de la glycérol-oxydase :

2-2-1-3-1 - Principe :

Selon la détermination enzymatique de Jacobs N, Van Denmark P.J(1975), les triglycérides sont enzymatiquement hydrolysés en glycérol et en acides gras libres.

Le glycérol, sous l'effet de la glycérol-kinase et de la glycérol - 3- phosphate oxydase, forme H_2O_2 .

La concentration de H_2O_2 est déterminée à travers les réactions suivantes :



2-2-1-3-2 - Mode opératoire :

- Longueur d'onde : Hg 505 nm (500- 550 nm) ;
- Température d'incubation : 25 -30°C ou 37°C ;
- Spectrophotomètre JENWAY 6300 ;
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre avec le blanc.

	Standard	Echantillon	Blanc
Standard	10 µl	-	-
Echantillon	-	10 µl	-
Blanc	1 ml	1 ml	1 ml

2-2-1-3-3 - Calcul de la concentration :

La concentration en Triglycérides est calculée selon la formule suivante :

$$[\text{Triglycérides}] = \frac{E \text{ échantillon}}{E \text{ standard}} \times [\text{étalon}]$$

2-2-2 - Dosages des paramètres immunitaires IgG /IgM :

Le dosage, effectué grâce à un kit de dosage spécifique aux immunoglobulines et contenant des anti-sérums anti IgG et IgM, permet de quantifier les IgG et les IgM, qui sont des marqueurs immunologiques humains de la réponse immunitaire (Bläker F, 1984).

2-2-2-1 - Principe :

Les immunoglobulines contenues dans le sérum humain forment avec les anticorps spécifiques, des immunocomplexes sur lesquels est envoyée une lumière. L'intensité de la lumière dispersée est fonction de la concentration dans l'échantillon, de l'immunoglobuline recherchée. L'exploitation se fait par rapport à un standard connu.

Méthode : Toutes les étapes du dosage sont effectuées automatiquement

	Dilution standard	Dilution de l'antisérum Module I-II	V d'anti-sérum dilué (µml)	Dilution de l'échantillon Module I-III		V d'échantillon ou de standard (µl)	V d'éch. ou de standard (env. mgLdl)
IgG	1 : 20 à 1 : 640	1 : 5	200	1 : 101	1 : 100	10	150 – 5000
	1 : 90 à 1 : 160	1 : 5	200	1 : 101	1 : 100	100	70 – 1100
IgM	1 : 10 à 1 : 320	1 : 35	140	1 : 101	1 : 100	200	35 – 1100

2-2-2-2 - Mesure des échantillons des patients :

Les échantillons des patients sont dilués automatiquement au 1/20 ou au 1/400 (IgG), avec le N diluant, puis mesurés. Si les valeurs sont supérieures au domaine de mesure, la mesure peut être répétée automatiquement avec une dilution plus élevée de l'échantillon.

2-2-3 - Dosage des paramètres hormonaux :

2-2-3-1 - Dosage du cortisol plasmatique :

Le dosage du cortisol plasmatique a été effectué par le test d'électro-chimiluminescence (E.C.L.I.A.) qui est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010 (Aaron DC et Tyrrell JB, 1994). Ce test immunologique permet la détermination quantitative *in vitro* du cortisol dans le sérum et le plasma humain.

2-2-3-1-1 - Principe :

Les réactifs prêts à l'emploi sont contenus dans un coffret Elecsys de 100 tests.

Réactifs	Concentrations
Microparticules tapissées de Streptavidine	1 flacon contenant 6,5 ml.
Microparticules tapissées de Streptavidine	0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470ng de biotine/mg microparticules ; conservateur.
R1 : Anticorps anticortisol-biotine	1 flacon contenant 10 ml : AC anticortisol monoclonal de souris marqué à la biotine, 1,6 mg/l ; Tampon phosphate 50 mmol/l ; pH : 7,0 ; Conservateur.
R2 : Anticorps anticortisol-ruthénium (AC anticortisol-Ru(bpy))	1 flacon contenant 10 ml : AC anticortisol monoclonal de souris marqué au ruthénium, 0,3 mg/l ; Tampon-TRAIS 50mmol/l ; pH : 7,0 ; Conservateur.

Le test immunologique est basé sur la méthode « sandwich » qui utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques du cortisol. Le premier, biotinylé, reconnaît l'extrémité N-terminale du cortisol, et le second, marqué au ruthénium, réagit avec la partie médiane de la molécule.

2-2-3-1-2 - Etapes du dosage :

- 1ère incubation : une prise d'essai de 20 µl est mise en présence de l'anticorps anticortisol marquée à la biotine et de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich » entre l'hormone et les deux anticorps.

- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajustées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage dans une solution de lavage.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de référence mémorisée. Le réajustement de la courbe par l'appareil est effectué à l'aide de 2 solutions de cortisol Cal Set.

2-2-3-2 - Dosage de la T.S.H. :

Le dosage de la T.S.H. plasmatique a été effectué par le test d'électro- chimiluminescence (E.C.L.I.A.), qui est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010 (Wheeler MH et Lazarus JH, 1994). Ce test immunologique permet la détermination quantitative in-vitro de la T.S.H. dans le sérum et le plasma humain.

2-2-3-2-1 - Principe :

Les réactifs, prêts à l'emploi, sont contenus dans un coffret Elecsys, de 100 tests.

Réactifs	Concentration
Microparticules tapissées de Streptavidine	1 flacon contenant 6,5 ml.
Microparticules tapissées de Streptavidine	0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg microparticules ; conservateur.
R1 : Anticorps Anti T.S.H. – biotine	1 flacon contenant 14 ml : AC anti T.S.H. monoclonal de souris marqué à la biotine, 2 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l ; pH : 7,0 ; conservateur.
R2 : Anticorps anti T.S.H. – ruthénium (AC T.S.H. ~ Ru (bpy))	1 flacon contenant 12 ml : AC anti T.S.H. monoclonal de souris marqué au ruthénium, 0,3 mg/l ; tampon-TRAIS 100 mmol/l ; pH : 7,0 ; conservateur.

Le test immunologique est basé sur la méthode « sandwich », qui utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques à la TSH. Le premier, biotinylé, reconnaît l'extrémité N- terminale de la TSH et le second, marqué au ruthénium, réagit avec la partie médiane de la molécule.

2-2-3-2-2 - Etapes du dosage :

- **1^{ère} Incubation** : une prise d'essai de 20 µl est mise en présence de l'anticorps anti TSH marqué à la biotine et de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich » entre l'hormone et les 2 anticorps.

- **2^{ème} incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajustées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage dans une solution de lavage.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de référence mémorisée. Le réajustement de la courbe par l'appareil est effectué à l'aide de 2 solutions de T.S.H. Cal Set.

2-2-3-3 - Dosage de la T4 :

Le dosage de la T4 plasmatique a été effectué par le test d'électro- chimi-luminescence (E.C.L.I.A.), qui est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010 (Wheeler MH et Lazarus JH, 1994). Ce test immunologique permet la détermination quantitative in-vitro de la T4 dans le sérum et le plasma humain.

2-2-3-3-1 - Principe :

Les réactifs, prêts à l'emploi, sont contenus dans un coffret Elecsys, de 100 tests.

Réactifs	Concentration
Microparticules tapissées de Streptavidine .	1 flacon contenant 12 ml.
Microparticules tapissées de Streptavidine .	0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg microparticules ; conservateur.
R1 : Anticorps Anti T4 – ruthénium ~ Ru (bpy).	1 flacon contenant 18 ml : AC polyclonaux de mouton anti T4 marqués ruthénium, 100 ng/nl (1mg/ml) ; tampon phosphate 100 mmol/l ; pH : 7,4 ; conservateur.
R2 : T4 biotine.	1 flacon contenant 18 ml T4 marquée à la biotine 20 ng/ml ; tampon phosphate 100 mmol/l ; pH : 7,4 ; conservateur.

Le test immunologique est basé sur le principe de la compétition utilisant des anticorps spécifiques dirigés contre la T4. La T4 endogène, libérée par l'action de l'acide 8-amillino-1-naphtalène sulfonique (A.N.S.), entre en compétition, pour les sites de fixation des anticorps, anti-T4 marqués au ruthénium, avec la T4 exogène ajoutée lors de la première incubation.

2-2-3-3-2 - Etapes du dosage :

- **1^{ère} Incubation** : une prise d'essai de 15 µl est mise en présence de T4 marquée au ruthénium et d'A.N.S. La T4 liée aux protéines porteuses est libérée par l'action de l'A.N.S.

- **2^{ème} incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajustées dans la cuvette réactionnelle, ainsi que les anticorps anti-T4 marqués à la biotine.

La T4 endogène et la T4 biotinylée exogène entrent en compétition vis-à-vis des anticorps.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage dans une solution de lavage.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de référence mémorisée. Le réajustement de la courbe par l'appareil est effectué à l'aide de 2 solutions de T4 Cal Set.

2-2-3-4 - Dosage de la T3 :

Le dosage de la T3 plasmatique a été effectué par le test d'électro-chimi-luminescence (E.C.L.I.A.), qui est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010 (Wheeler MH et Lazarus JH, 1994). Ce test immunologique permet la détermination quantitative in-vitro de la T3 dans le sérum et le plasma humain.

2-2-3-4-1 - Principe :

Les réactifs, prêts à l'emploi, sont contenus dans un coffret Elecsys, de 100 tests.

Réactifs	Concentration
Microparticules tapissées de Streptavidine.	1 flacon contenant 12 ml.
Microparticules tapissées de Streptavidine .	0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg microparticules ; conservateur.
R1 : Anticorps Anti T3 – ruthénium ~ Ru (bpy).	1 flacon contenant 18 ml : AC polyclonaux de mouton anti T3 marqués ruthénium, 100 ng/nl (1mg/ml) ; tampon phosphate 100 mmol/l ; pH : 7,4 ; conservateur.
R2 : T3 biotine.	1 flacon contenant 18 ml T3 marquée à la biotine 20 ng/ml ; tampon phosphate 100 mmol/l ; pH : 7,4 ; conservateur.

Le test immunologique est basé sur le principe de la compétition utilisant des anticorps spécifiques dirigés contre la T3. La T3 endogène, libérée par l'action de l'acide 8 -amillino-1-naphtalène sulfonique (A.N.S.), entre en compétition, pour les sites de fixation des anticorps, anti-T3 marqués au ruthénium, avec la T3 exogène ajoutée lors de la première incubation.

2-2-3-4-2 - Etapes du dosage :

- **1^{ère} Incubation** : une prise d'essai de 30 µl est mise en présence de T3 marquée au ruthénium et d'A.N.S. La T3 liée aux protéines porteuses est libérée par l'action de l'A.N.S.
- **2^{ème} incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajustées dans la cuvette réactionnelle, ainsi que les anticorps anti T3 marqués à la biotine.

La T3 endogène et la T3 biotinylée exogène entrent compétition vis-à-vis des anticorps.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage dans une solution de lavage.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de référence mémorisée. Le réajustement de la courbe par l'appareil est effectué à l'aide de 2 solutions de T3 Cal Set.

2-2-3-5 - Dosage de la testostérone plasmatique :

Le dosage de la testostérone plasmatique a été effectué par le test d'électro-chimiluminescence (E.C.L.I.A.) qui est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010 (Runnenbaum B et Rabe M, 1994). Ce test immunologique permet la détermination quantitative *in vitro* de la testostérone dans le sérum et le plasma humain.

2-2-3-5-1 - Principe :

Les réactifs prêts à l'emploi sont contenus dans un coffret Elecsys de 100 tests.

Réactifs	Concentrations
Microparticules tapissées de Streptavidine.	1 flacon contenant 6,5 ml
Microparticules tapissées de Streptavidine.	0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470ng de biotine/mg microparticules ; conservateur
R1 : Anticorps antitestostérone-biotine.	1 flacon contenant 8 ml : AC antitestostérone monoclonal de souris marqué à la biotine, 5,5 ng/l ; Tampon phosphate 40 mmol/l ; pH : 7,0 ; Conservateur.
R2 : Anticorps antitestostérone-ruthénium (AC stostérone~Ru(bpy)).	1 flacon contenant 10 ml : AC antitestostérone monoclonal de souris marqué au ruthénium, 0,3 mg/l ; Tampon-phosphate 40mmol/l ; pH : 7,0 ; Conservateur.

Le test immunologique est basé sur la méthode « sandwich » qui utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques à la testostérone. Le premier, biotinylé, reconnaît l'extrémité N-terminale de la testostérone, et le second, marqué au ruthénium, réagit avec la partie médiane de la molécule.

2-2-3-5-2 - Etapes du dosage :

- 1ère incubation : une prise d'essai de 50 µl est mise en présence de l'anticorps anti testostérone marquée à la biotine et de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich » entre l'hormone et les deux anticorps.

- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajustées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.
- L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage dans une solution de lavage.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de référence mémorisée. Le réajustement de la courbe par l'appareil est effectué à l'aide de 2 solutions de testostérone Cal Set.

2-2-4 - Méthodes d'analyses statistiques :

Toute étude statistique peut être décomposée en deux phases au moins : le rassemblement ou la collecte des données, d'une part et leur analyse ou leur interprétation d'autre part.

La collecte des données a été traitée dans la partie : matériel biologique. Quant à l'analyse statistique, elle peut être décomposée en deux étapes, l'une déductive ou descriptive et l'autre intuitive.

La statistique descriptive a pour but de mesurer et de présenter les données observées d'une manière telle qu'on puisse en prendre connaissance aisément, par exemple sous la forme de tableaux ou de graphiques.

L'inférence statistique permet d'étudier ou de généraliser dans certaines conditions les conclusions ainsi obtenues à l'aide de tests statistiques en prenant certains risques d'erreur qui sont mesurés en utilisant la théorie des probabilités.

Concernant notre travail, tous les calculs ont été réalisés pour chaque variable à l'aide du logiciel d'analyse et traitement statistique des données Minitab version 16.

2-2-4-1 - Description des données :

Pour mieux décrire les différents paramètres biochimiques, hormonaux et immunitaires qu'on a dosés, nous avons calculé certains paramètres statistiques de base tels que la moyenne arithmétique(\bar{x}), qui est un paramètre de position et de tendance centrale, l'écart type(s) qui mesure la dispersion des données autour de la moyenne, les valeurs minimales (x_{\min}) et maximales(x_{\max}) qui donnent toutes les deux une idée sur l'étendue des données, et enfin l'effectif(n) qui nous renseigne sur l'importance des données traitées.

2-2-4-2 - Comparaison, entre les lots, des caractéristiques moyennes : test de l'analyse de la variance(ANOVA) :

Pour comparer entre les 3 lots, les moyennes de chacune des 10 variables dosées, nous avons utilisé le test de l'analyse de la variance à un critère ou à un facteur de classification modèle fixe.

Ce test consiste à comparer les moyennes de plusieurs populations à partir de données d'échantillons aléatoires, simples et indépendants (Dagnélie P, 2009).

La réalisation de ce test se fait, soit en comparant la valeur de F_{obs} avec la valeur théorique $F_{1-\alpha}$ correspondante, extraite à partir de la table F de Fisher pour un niveau de signification $\alpha=0,05$ ou $0,001$ et pour k_1 et k_2 degrés de liberté, soit en comparant la valeur de la probabilité p avec toujours les différentes valeurs $\alpha=5\%$ ou 1% ou $0,01\%$.

Selon cette hypothèse d'égalité des moyennes est rejetée au niveau $\alpha=0,05$, $0,01$ ou $0,001$, on dit conventionnellement que l'écart observé entre les moyennes est significatif, hautement significatif ou très hautement significatif. On marque généralement ces écarts d'un, deux ou trois astérisques (Dagnélie P, 2009). Ce test a été utilisé pour comparer, d'une part, entre les 3 lots les moyennes de chacun des 10 paramètres dosés.

2-2-4-3 - Recherche de groupes de lots homogènes, Méthode de la plus petite différence significative (p.p.d.s) : Méthode de Tukey.

Lorsqu'à l'issue d'un test d'analyse de la variance et pour des facteurs fixes, on est amené à rejeter l'hypothèse d'égalité de plusieurs moyennes, alors la question se pose de rechercher et de localiser les inégalités, ou en d'autres termes de rechercher quels sont parmi nos lots : Témoin, V1, V2 les lots homogènes pour tel ou tel paramètre dosé.

De nombreuses solutions ont été proposées pour répondre ou tenter de répondre à cette question (Dagnélie P, 2009).

Ces solutions sont groupées sous l'appellation générale de méthodes de comparaisons particulières et multiples de moyennes. Le choix entre les différentes approches est très largement de la nature quantitative ou qualitative des facteurs considérés et de l'objectif qui a été fixé, ou qui aurait dû être fixé, au moment où la collecte des données a été décidée.

Parmi ces méthodes figure celle appelée la méthode de la plus petite différence significative ou p.p.d.s qui s'applique en une seule étape et qui est, de ce fait, d'une utilisation très facile.

Dans le cas le plus simple, son principe est de calculer la quantité : $t_{1-\alpha/2} \sqrt{CMr/n}$, appelée p.p.d.s. on considère tous les couples de moyennes (x_i, x_j) , et on conclut que les moyennes dont les différences (x_i, x_j) , atteignent ou dépassent cette limite, en valeur absolue, sont significativement inégales.

La valeur $t_{1-\alpha/2}$ est relative à la distribution t de Student pour un niveau de signification $\alpha=0,05$, et dont le nombre de degrés de liberté k est celui du carré moyen résiduel(CMr) qui a servi de base de comparaison lors de l'analyse de la variance, et (n) représente le nombre de données ayant permis de calculer chacune des moyennes (Dagnélie P, 2009).

Les résultats obtenus sont généralement sous forme de moyennes ou des groupes de moyennes soulignées, les soulignements correspondant à des moyennes ou des groupes de moyennes (ou de lots) qui ne sont pas significativement différents les uns des autres.

En ce qui nous concerne, chaque fois que l'égalité de plusieurs moyennes a été rejetée par l'analyse de la variance pour un facteur fixe, nous avons utilisé la méthode de la p.p.d.s pour tenter de déterminer les groupes de moyennes qui sont identiques ou en d'autres termes les groupes de lots, qui sont aussi homogènes que possible (Dagnélie P, 2009).

2-2-4-4 - Test de Dunnett :

Pour comparer plusieurs lots à un lot témoin (ou objet de référence).

On compare les moyennes de ces lots à la moyenne du témoin en utilisant le test de Dunnett (Dagnelie P, 2009).

Le principe du test consiste à calculer une valeur critique à l'aide de la formule suivante :

$d_{1-\alpha/2} \sqrt{CM/n}$, dans laquelle :

- La valeur de $d_{1-\alpha/2}$ est tirée à partir de la table statistique de Dunnett par $\alpha=0,05$ et par un certain nombre de degré de liberté (k) correspondant au carré moyen (CM) de l'analyse de la variance, qui a servi de base de comparaison.
- n est le nombre de données ayant servi à calculer chacune des moyennes.

Puis on compare cette valeur critique à la différence obtenue entre la moyenne du lot témoin et la moyenne de l'un quelconque des lots.

Si cette différence égale ou dépasse la valeur critique en question, on considère alors que la moyenne du témoin est différente de la moyenne du lot pris en considération.

Les calculs relatifs à ce test ont été réalisés avec le logiciel Minitab version 16.

Résultats & Interprétations

3 – RESULTATS ET INTERPRETATIONS:

Cette partie est essentiellement consacrée à la présentation et l'interprétation des résultats obtenus par les différentes méthodes statistiques.

Nous examinerons tout d'abord les résultats de l'analyse statistique univariée relatifs à la description des données, puis ceux du test d'analyse de la variance (*ANOVA*), du test de la plus petite différence significative (*Méthode de Tukey*), et enfin ceux du *test de Dunnett*.

Par ailleurs, ces résultats seront également représentés graphiquement sous forme d'histogrammes puis interprétés.

3-1 - Résultats des analyses de la variance univariée :

3-1-1 - Description des données : résultats statistiques :

Dans ce paragraphe nous présenterons les résultats de la description des données obtenues pour chaque lot (Témoin, V1, V2), et pour chaque variable mesurée, sous forme de tableaux.

3-1-1-1 - Lot Témoin :

Tableau 1 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot témoin.

Variabes	n	\bar{x}	S	$X_{\min} - X_{\max}$
Glucose	20	0,85	0,06	0,74-0,93
Cholestérol	20	1,92	0,15	1,69-2,20
Triglycérides	20	0,73	0,25	0,41-1,20
Cortisol	20	200,71	2,07	198,03-206,0
TSH	20	1,69	0,27	1,33-2,40
T3	20	1,61	0,42	1,01-2,37
T4	20	6,23	0,82	5,10-8,10
Testostérone	20	18,87	0,93	17,12-20,12
IgG	20	12 ,29	0,27	12,00-12,96
IgM	20	0,96	0,03	0,92-0,99

3-1-1-2 - Lot V1 :

Tableau 2 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot V1.

Variables	n	\bar{x}	s	xmin-xmax
Glucose	20	1,85	0,07	1,70-1,99
Cholestérol	20	2,28	0,48	1,84-3,91
Triglycérides	20	1,14	0,22	0,80-1,78
Cortisol	20	299,65	1,53	296,62-303,56
TSH	20	2,97	0,47	2,23-3,77
T3	20	1,74	0,41	1,24-2,75
T4	20	8,57	1,29	6,00-10,12
Testostérone	20	13,07	0,23	12,75-13,89
IgG	20	9,90	0,20	9,59-10,29
IgM	20	1,66	0,04	1,60-1,77

3-1-1-3 - Lot V2 :

Tableau 3 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot V2.

Variables	n	\bar{x}	s	xmin-xmax
Glucose	20	2,84	0,08	2,59-2,97
Cholestérol	20	0,67	0,10	0,53-0,94
Triglycérides	20	0,21	0,10	0,02-0,37
Cortisol	20	102,83	3,62	100,01-109,83
TSH	20	0,21	0,08	0,11-0,41
T3	20	0,47	0,10	0,32-0,82
T4	20	13,86	1,60	11,27-17,00
Testostérone	20	9,38	0,28	9,00-9,95
IgG	20	9,89	0,06	9,78-9,99
IgM	20	0,70	0,03	0,65-0,79

3-1-2 - Résultats de l'analyse de la variance univariée (ANOVA) :

Les résultats du test d'analyse de la variance univariée modèle fixe appliquée à chacune des 10 variables dosées figurent dans le tableau 5

Il s'agit de comparer, entre les 3 lots : témoin, V1, V2 l'égalité des moyennes de chaque variable dosée.

L'examen des résultats du tableau 4 montre l'existence de différences très hautement significatives entre les 3 lots pour chacun des dix variables dosées.

Tableau 4 : Résultats de l'analyse de la variance à un critère de classification modèle fixe de la comparaison, entre les lots, des moyennes de chacune des 10 variables.

Variabiles	Source de variation	ddl	SCE	CM	F_{obs}	P
Glucose	Lots	2	39,90	19,95	3779,39	0,000***
Cholestérol	Lots	2	28,55	14,27	157,72	0,000***
Triglycérides	Lots	2	8,67	4,33	103,81	0,000***
Cortisol	Lots	2	387351	193676	29491,17	0,000***
TSH	Lots	2	76,68	38,34	374,96	0,000***
T3	Lots	2	19,49	9,74	81,48	0,000***
T4	Lots	2	611,30	305,65	186,65	0,000***
Testostérone	Lots	2	915,48	457,74	1370,07	0,000***
IgG	Lots	2	76,22	38,11	929,99	0,000***
IgM	Lots	2	9,89	4,94	3825,07	0,000***

$p > \alpha = 0,001$: (***) différences très hautement significatives.

ddl : degrés de libertés.

SCE : somme des carrés des écarts.

CM : carré moyen.

F_{obs} : valeur F de Fisher.

3-2 - Résultats statistiques de la Méthode de la plus petite différence significative p.p.d.s : Méthode de Tukey.

L'application de la méthode de la plus petite différence significative p.p.d.s à chacune des 10 variables dosées, pour lesquelles le test de l'analyse de la variance univariée a montré l'existence de différences très hautement significatives entre les 3 lots, a permis de donner les groupes de lots homogènes qui sont représentés dans le tableau 5 .

Il est bien évident que pour chacune des variables considérées du tableau 5, les lots sont classés de gauche à droite dans un ordre croissant de leurs moyennes de la variable en question.

Chaque soulignement indique un groupe de lots homogènes.

L'examen du tableau 6, montre que le nombre de groupes de lots varie de 2 à 3 selon la variable considérée.

Tableau 5 : Représentation des groupes de lots homogènes selon la méthode de Tukey.

Variables	Groupes de lots homogènes et moyennes correspondantes	Nombre de groupes
Glucose	\bar{T} <u>0,8</u> $\bar{V1}$ <u>1,9</u> $\bar{V2}$ <u>2,8</u>	3
Cholestérol	$\bar{V2}$ <u>0,7</u> $\bar{V1}$ <u>1,9</u> \bar{T} <u>2,3</u>	3
Triglycérides	$\bar{V2}$ <u>0,2</u> \bar{T} <u>0,7</u> $\bar{V1}$ <u>1,1</u>	3
Cortisol	$\bar{V2}$ <u>102,8</u> \bar{T} <u>200,7</u> $\bar{V1}$ <u>299,6</u>	3
TSH	$\bar{V2}$ <u>0,2</u> \bar{T} <u>1,7</u> $\bar{V1}$ <u>3,0</u>	3
T3	$\bar{V2}$ <u>0,5</u> \bar{T} <u>1,6</u> $\bar{V1}$ <u>1,7</u>	2
T4	\bar{T} <u>6,2</u> $\bar{V1}$ <u>8,6</u> $\bar{V2}$ <u>13,9</u>	3
Testostérone	$\bar{V2}$ <u>9,4</u> $\bar{V1}$ <u>13,1</u> \bar{T} <u>18,9</u>	3
IgG	$\bar{V2}$ <u>9,9</u> $\bar{V1}$ <u>9,9</u> \bar{T} <u>12,3</u>	2
IgM	$\bar{V2}$ <u>0,7</u> \bar{T} <u>1,0</u> $\bar{V2}$ <u>1,7</u>	3

3-3 - Résultats du test de Dunnett :

Tableau 6 : représentation des lots par rapport au lot Témoin, test de Dunnett.

Variables	Lots			Observations
	T	V1	V2	
Glucose	<u>0,8</u>	1,9	2,8	Témoin différent des 2 autres lots
Cholestérol	<u>0,7</u>	1,9	2,3	Témoin différent des 2 autres lots
Triglycérides	<u>0,7</u>	1,1	0,2	Témoin différent des 2 autres lots
Cortisol	<u>200,7</u>	<u>299,6</u>	102,8	Lot V1 identique au lot Témoin
TSH	<u>1,7</u>	3,0	0,2	Témoin différent des 2 autres lots
T3	<u>1,6</u>	<u>1,7</u>	0,5	Témoin et V1 identiques
T4	<u>6,2</u>	8,6	13,9	Témoin différent des 2 autres lots
Testostérone	<u>18,9</u>	<u>13,1</u>	9,4	Lot V1 identique au lot Témoin
IgG	<u>12,3</u>	9,9	9,9	Lots V1 et V2 différents du lot T
IgM	<u>1,0</u>	1,7	0,7	Témoin différent des 2 autres lots

3-4 - Représentations graphiques et interprétations :

3-4-1 - Représentations graphiques des variables biochimiques : Glucose, Cholestérol et Triglycérides :

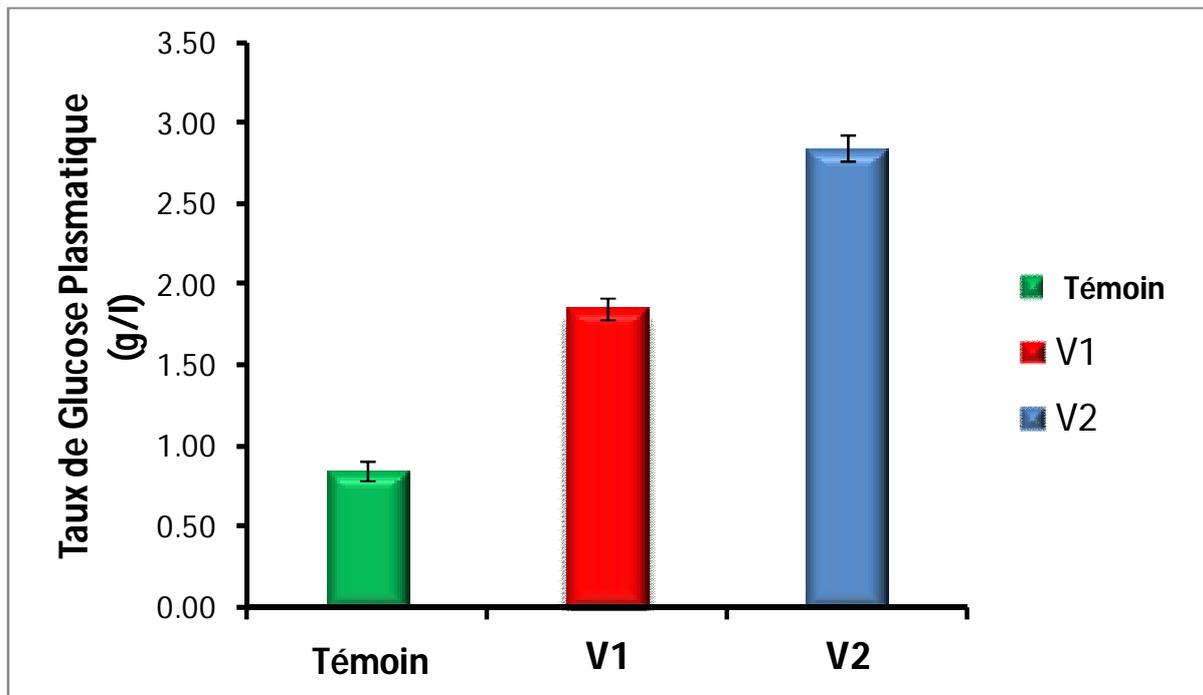


Figure 2 : Variation du taux de glucose plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les taux de glucose plasmatique des individus des différents lots sont présentés dans la figure 2.

Nous constatons une différence des taux de glucose plasmatique chez les sujets masculins V1 ($1,85 \pm 0,06$ g/l) et le lot témoin. Les plus forts taux de glucose sont enregistrés chez le lot V2 ($2,84 \pm 0,08$ g/l), comparé aux sujets hommes témoins ($0,85 \pm 0,06$ g/l).

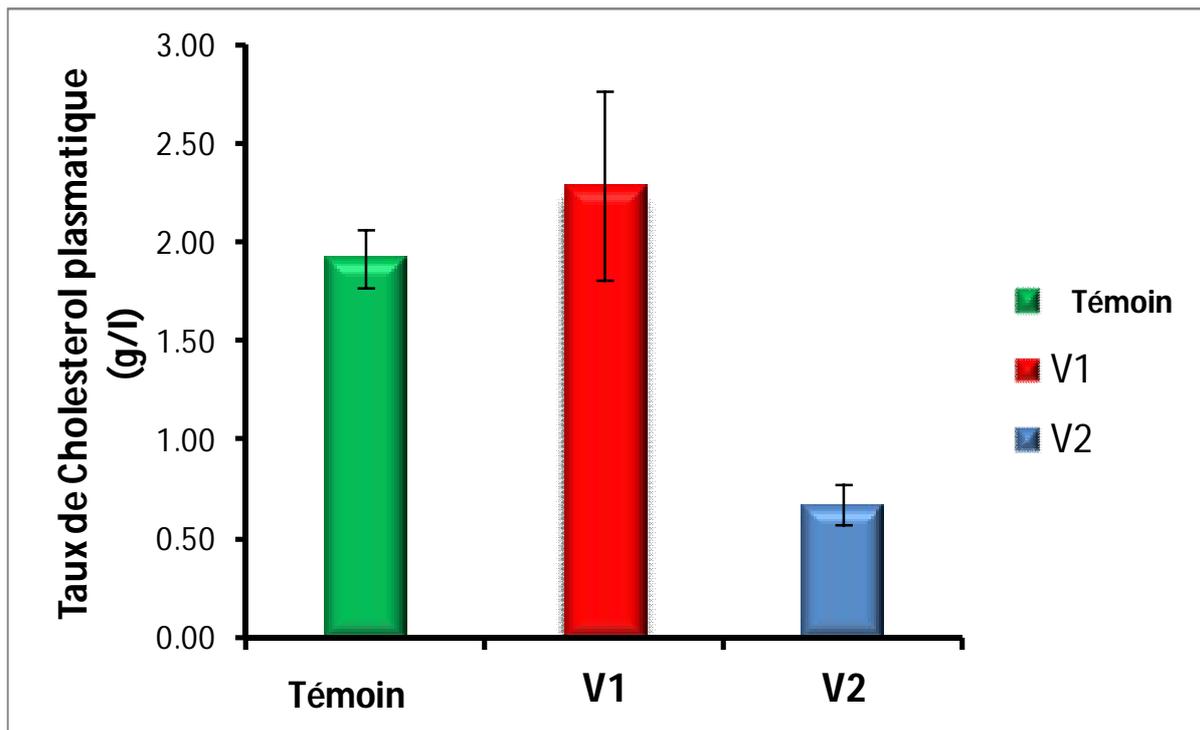


Figure 3 : Variation du taux de cholestérol plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les taux de cholestérol plasmatique sont représentés dans la figure 3.

Nous remarquons un effondrement des niveaux de cholestérol plasmatique du lot V2 ($0,67 \pm 0,10$). Pour le lot V1 ses niveaux sont plus élevés ($2,28 \pm 0,48$) que le lot témoin.

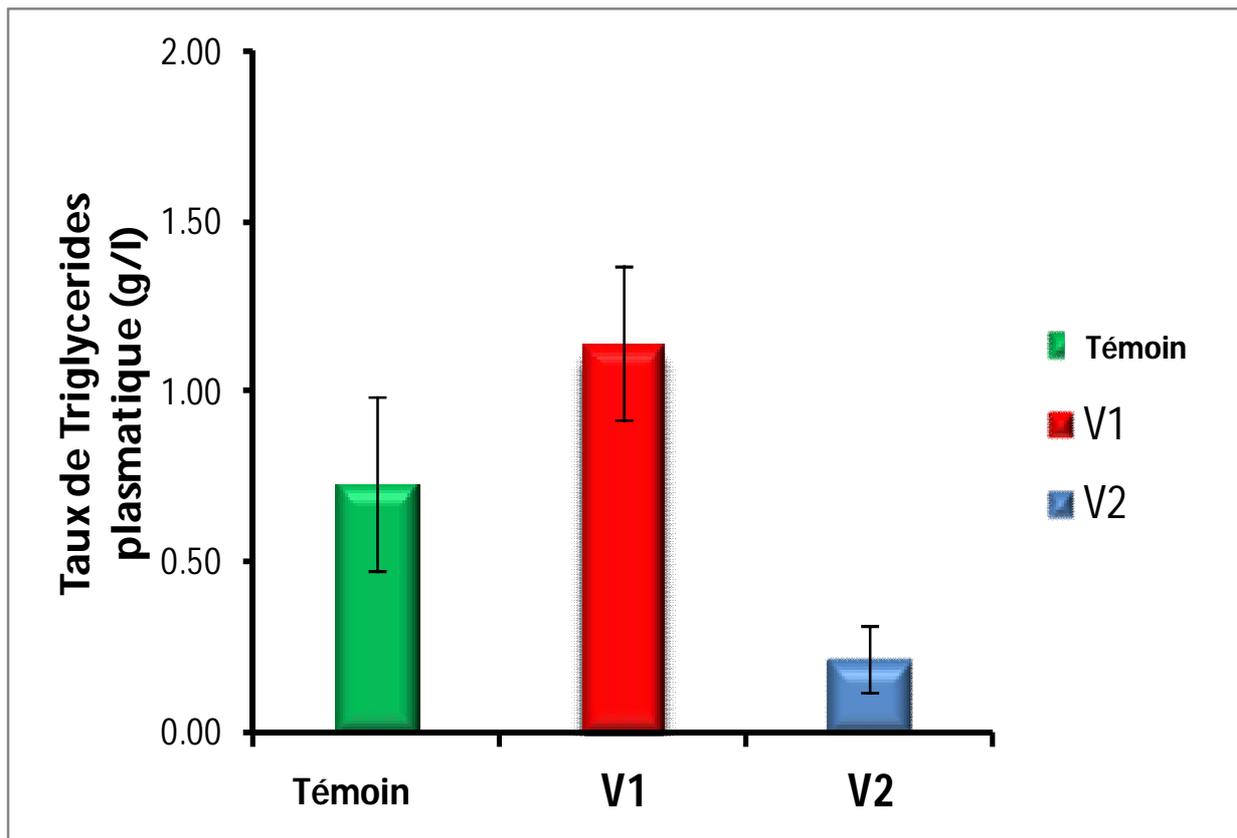


Figure 4 : Variation du taux de triglycérides plasmatiques (g/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les variations du taux de triglycérides qui sont représentés graphiquement dans l'histogramme de la figure 4 révèlent des taux de triglycérides significativement bas pour le lot V2 ($0,21 \pm 0,09$) par rapport au lot témoin ($0,72 \pm 0,25$). Pour le lot V1 ($1,14 \pm 0,22$) les taux de triglycérides sont beaucoup plus élevés que le lot témoin.

3-4-2 - Représentation graphique des variables hormonales : Cortisol, TSH, T3, T4, Testostérone.

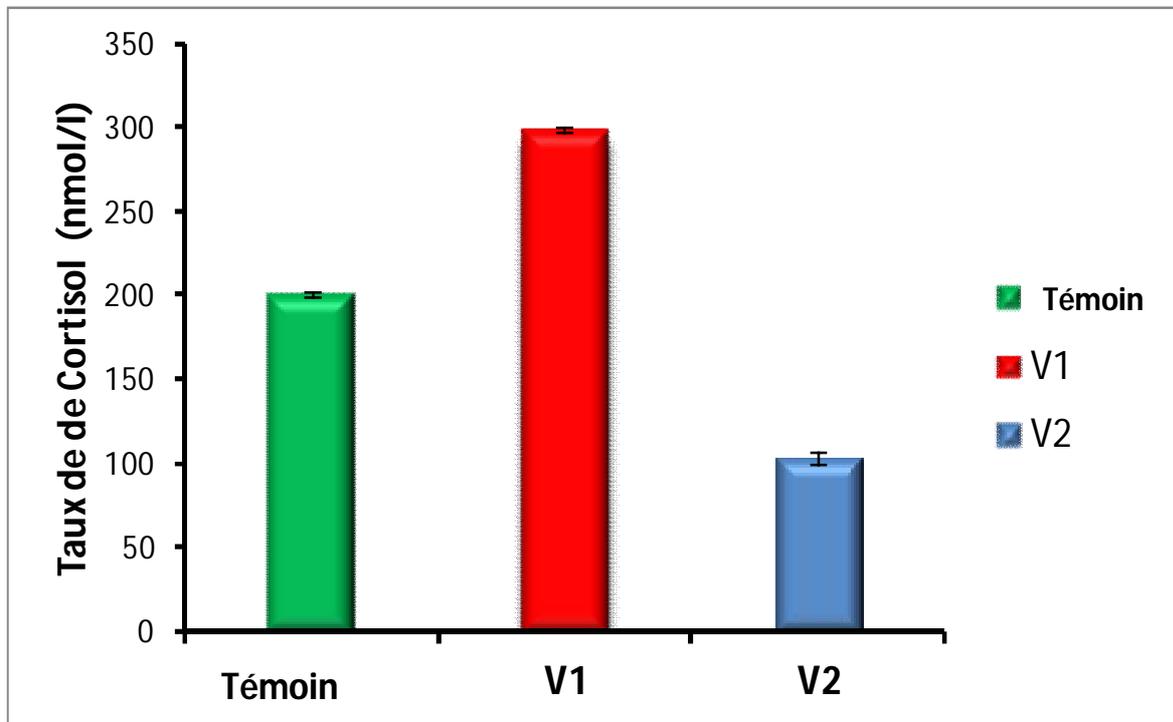


Figure 5 : Variation du taux de cortisol plasmatique (nmol/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les niveaux de cortisol plasmatique chez les hommes accidentés de la route sont représentés dans la figure 5. Ces derniers sont plus faibles chez le lot V2 ($102,83 \pm 3,62$) en comparaison avec le lot témoin ($200,71 \pm 2,07$). Les taux de cortisol plasmatique sont plus élevés chez le lot V1 ($299,65 \pm 1,53$) toujours par rapport au lot témoin.

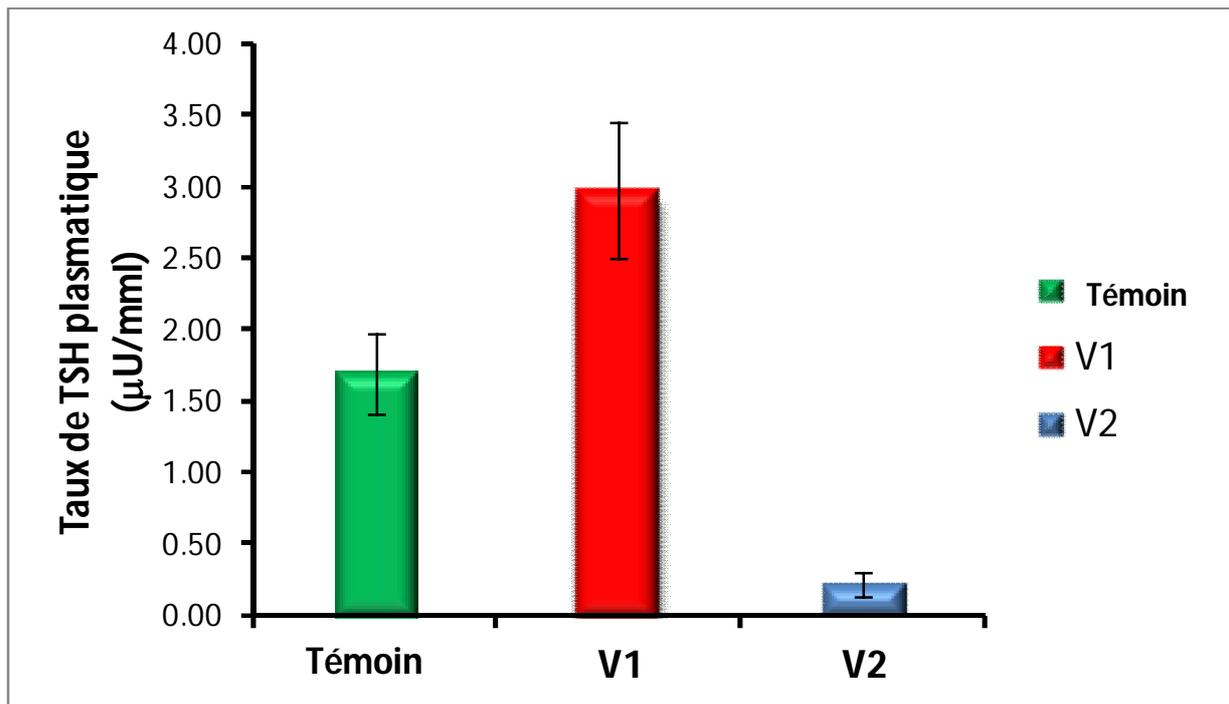


Figure 6 : Variation du taux de TSH plasmatique (µU/ml) chez les hommes accidentés de la route.

Les taux de TSH plasmatique chez les hommes accidentés de la route sont représentés dans la figure 6. Nous constatons une grande diminution de ces taux pour le lot V2 ($0,21 \pm 0,08$) et ceux comparé au lot témoin ($1,69 \pm 0,27$). Les niveaux de TSH plasmatique sont part contre élevés pour le lot V1 ($2,97 \pm 0,47$) toujours par rapport au lot témoin.

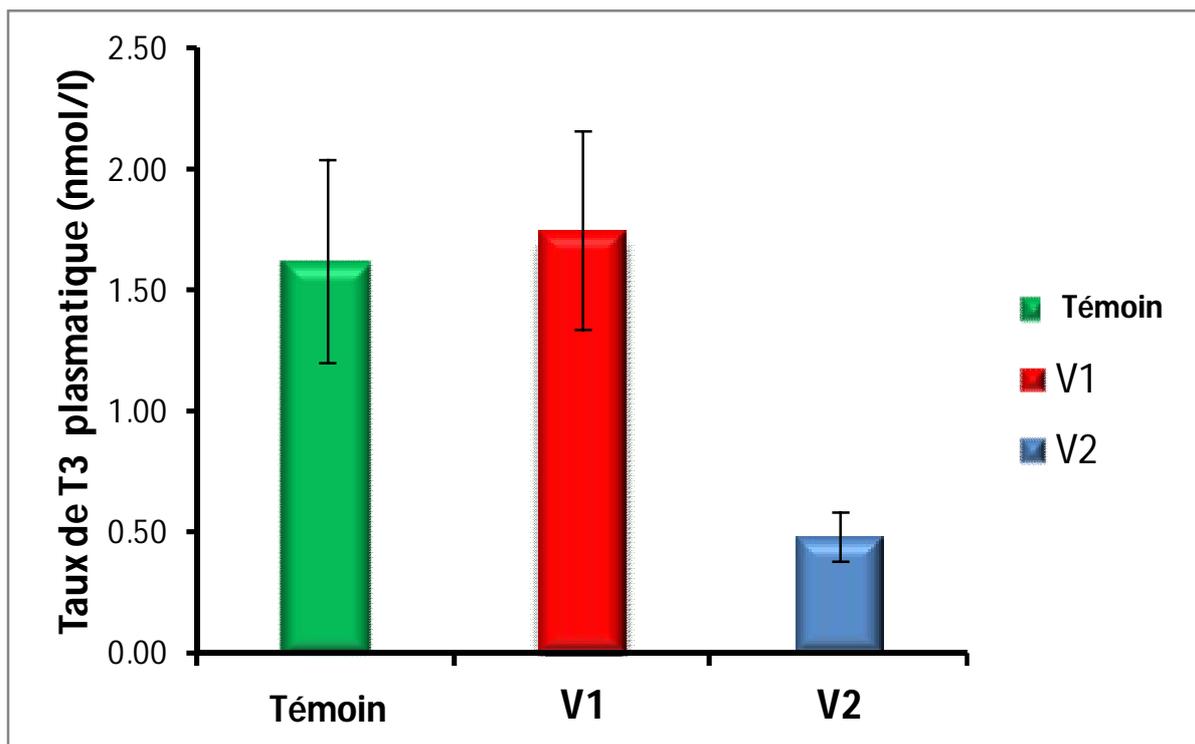


Figure 7 : Variation du taux de T3 plasmatique (nmol/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les variations du taux de T3 plasmatique sont représentées dans la figure 7.

On note que les niveaux de T3 plasmatique sont significativement bas pour le lot V2 ($0,47 \pm 0,10$) par comparaison avec les lots témoin ($1,61 \pm 0,42$) et V1 ($1,74 \pm 0,41$).

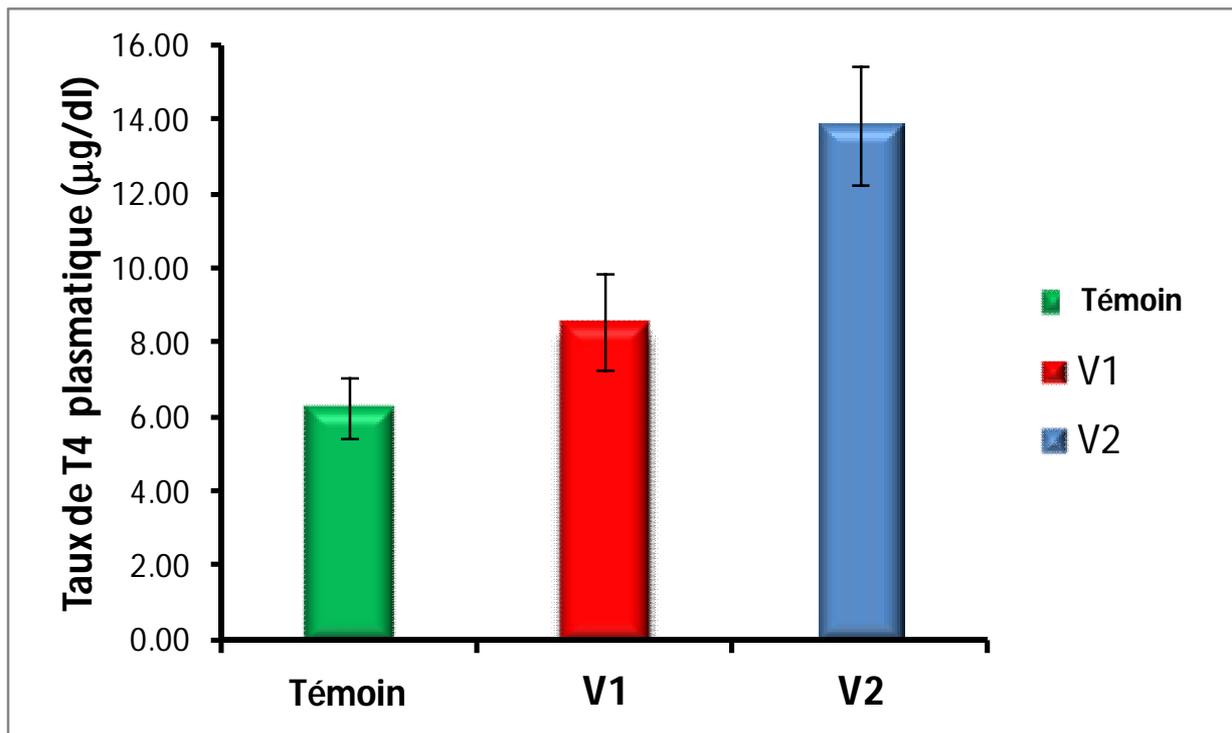


Figure 8 : Variation du taux de T4 plasmatique (µg/dl) chez les hommes accidentés de la route.

Les variations du taux de T4 plasmatique représentés dans la figure 8. Nous notons que les niveaux de T4 plasmatique sont très significativement élevés chez le lot V2 ($13,86 \pm 1,59$) comparé au lot témoin ($6,23 \pm 0,82$), pour le lot V1 les niveaux de T4 sont élevés ($8,57 \pm 1,29$) par rapport au lot témoin, mais ils le sont moins que le lot V2.

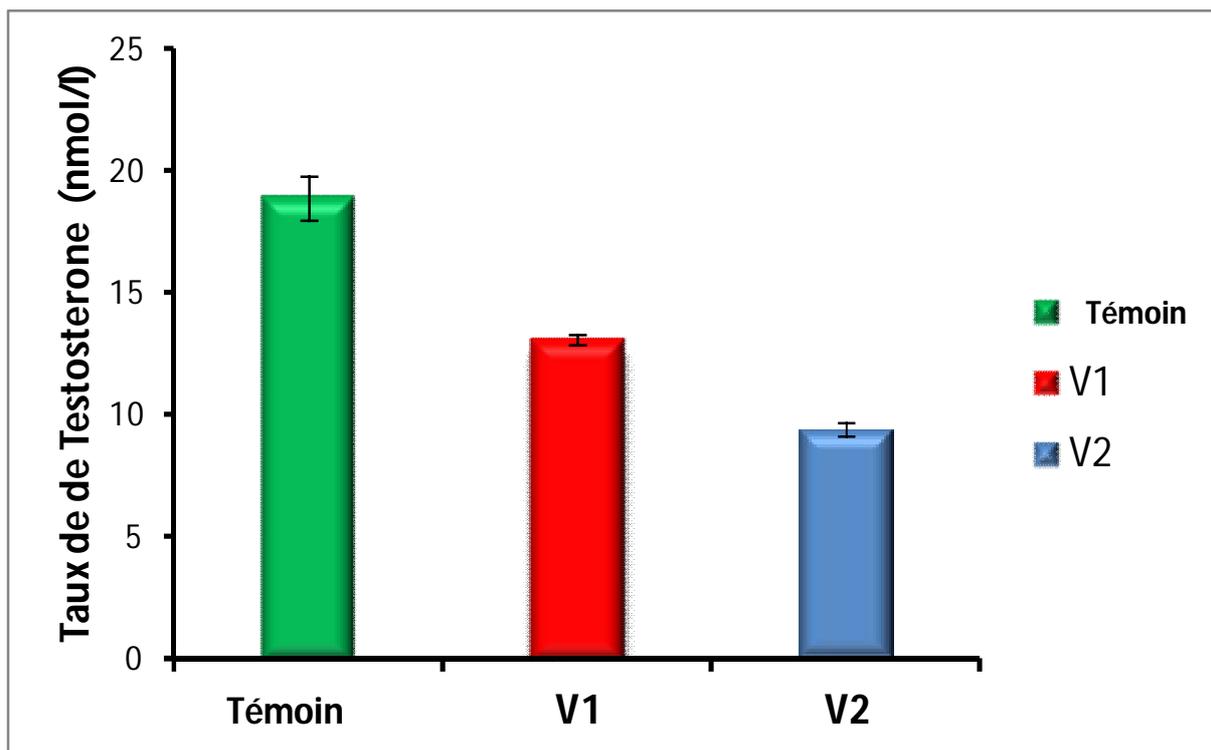


Figure 9 : Variation du taux de testostérone plasmatique (nmol/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les variations du taux de testostérone plasmatique représentés dans la figure 9. Nous remarquons que ces niveaux sont très bas pour le lot V2 ($9,38 \pm 0,27$) en comparaison avec le lot témoin ($18,87 \pm 0,93$), et bas pour le lot V1 ($13,07 \pm 0,23$) toujours comparé au lot témoin.

3-4-3 - Représentation graphiques des paramètres immunitaires humoraux : IgG, IgM.

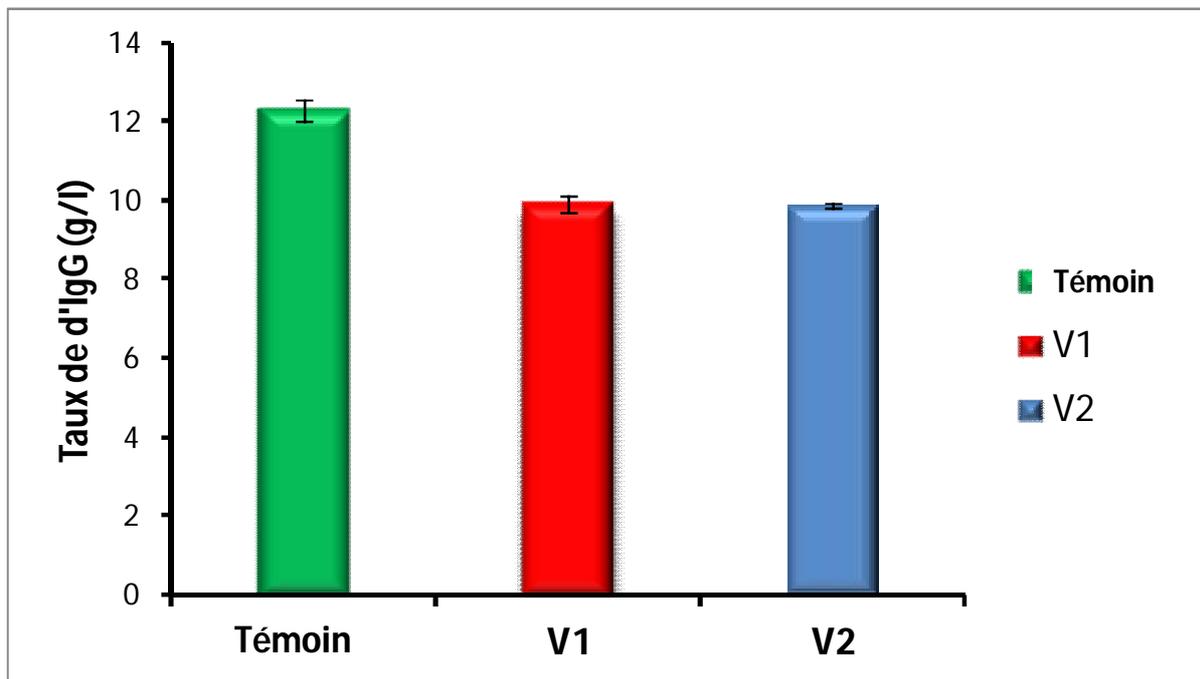


Figure 10 : Variation du taux IgG plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.

Les taux IgG plasmatique sont représentés dans la figure 10.

Cette dernière nous montre que les niveaux d'IgG plasmatique sont plus bas pour les lots V1 ($9,90\pm 0,20$), V2 ($9,89\pm 0,06$) et ceux par comparaison avec le lot témoin ($12,29\pm 0,27$).

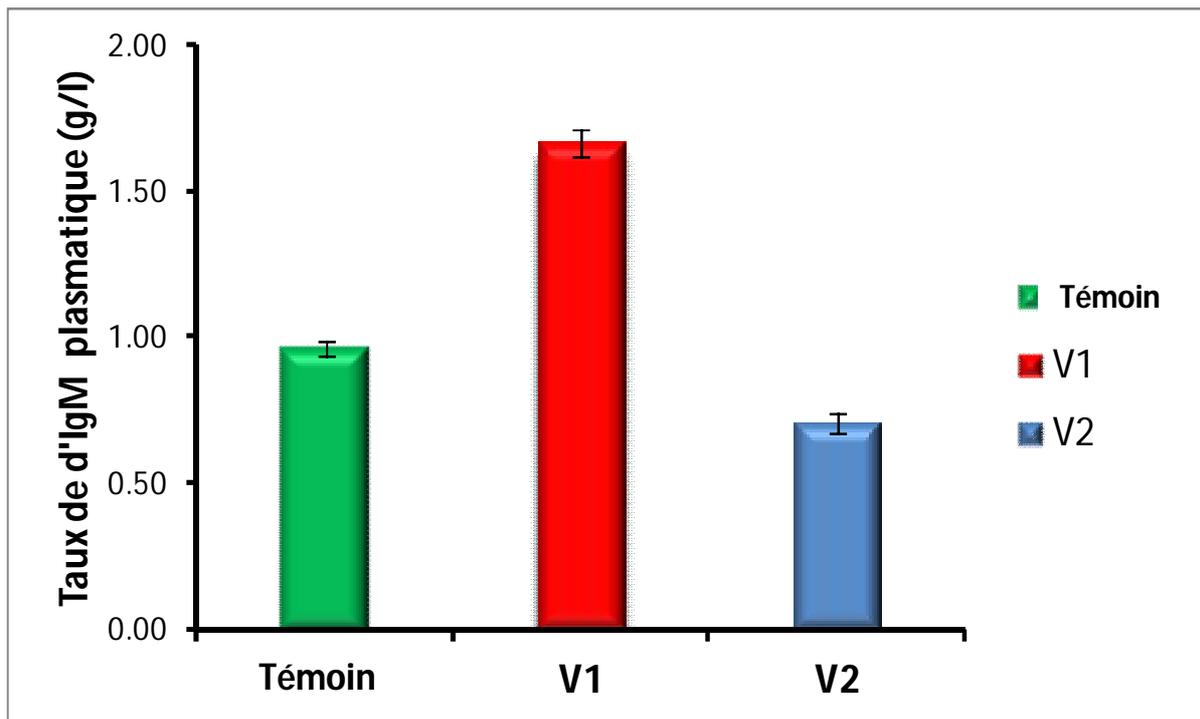


Figure 11 : Variation du taux d'IgM plasmatique (g/l) chez les hommes accidentés de la route.

La figure 11 qui représente les variations du taux d'IgM plasmatique chez les hommes accidentés de la route nous montre que ces taux sont très significativement élevés pour le lot V1 ($1,66\pm 0,04$) en comparaison avec le lot témoin ($0,95\pm 0,02$), pour le lot V2 ($0,70\pm 0,03$) ses taux sont quant à eux plus bas que notre lot témoin.

Discussion

4 - DISCUSSION:

4-1 – Discussion des Paramètres biochimiques :

4-1-1 - le glucose :

Le glucose est le principal sucre de l'organisme. C'est lui qui apporte l'énergie à la plupart des cellules. Il obéit à une régulation très précise qui fait que sa concentration reste constante alors même que les apports alimentaires sont discontinus et sa consommation variable dépendant pour une bonne part des efforts des patients.

Cette régulation très précise peut être débordée au cours de certaines maladies (Friedman S *et al.*, 1999).

L'homéostasie des substrats énergétiques en général et du glucose en particulier, est réglée par l'action de nombreuses hormones. Schématiquement, il est pratique de regrouper ces hormones en deux groupes : d'une part, les hormones « anaboliques », représentées par l'insuline qui inhibe la mobilisation des substrats endogènes et abaisse la glycémie, et d'autre part, les hormones cataboliques de la contre-régulation à l'hypoglycémie appelées aussi hormones de stress, parmi lesquelles figure le glucagon, l'adrénaline, les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance. Ces derniers stimulent la mobilisation des substrats énergétiques endogènes et tendent à augmenter la glycémie. Plus que les variations de concentration de ces hormones, l'équilibre entre ces deux groupes d'hormones, responsables du contre du flux de substrats métaboliques et leur concentration plasmatique. Ainsi, une prédominance des hormones anaboliques existe après prise alimentaire et favorise le stockage des substrats énergétiques ; au contraire, l'effet des hormones cataboliques devient prépondérant lors d'un jeûne ou d'un exercice physique, favorisant l'utilisation des réserves énergétiques de l'organisme (Gerich J.E, 1993).

Chez l'adulte, les valeurs normales se situent entre 0,6 et 1,10 g/l.

Chez le nouveau-né, les valeurs normales sont entre 0,2 et 0,8 g/l.

Les hyperglycémies peuvent être dues à un diabète insulino-nécessitant ou non insulino-nécessitant, à une maladie pancréatique (pancréatite aigüe ou chronique) ou aboutissent souvent au diabète, à des causes décompensant : un diabète latent, grossesse, infection, stress. (Kovacs M *et al.*, 1997).

Très tôt dans son évolution, l'homme a dû faire face à des menaces constantes (animaux sauvages, phénomènes naturels, rivalités entre individus, etc.) auxquelles il s'est adapté par la modification de fonctions organiques telles que l'augmentation du rythme cardiaque ou la pression artérielle. Lorsque l'organisme a réagi et que la menace passe, ces fonctions redeviennent

normales. La lutte ou la fuite sont deux manières efficaces d'affronter de nombreux dangers physiques. Les choses se compliquent lorsque le corps est prêt à réagir, mais ne peut ni lutter ni fuir. Un embouteillage, par exemple, met l'individu dans une situation où il est en alerte, mais ne peut réagir.

L'appréciation de nos résultats, en l'occurrence les variations de la concentration du glucose plasmatique chez les sujets masculins V1 et V2 (Figure1), a révélé une hyperglycémie chez les sujets V1 ($1,86 \pm 0,07$ g/l), cette dernière est d'autant plus élevée chez les sujets masculins V2 ($2,85 \pm 0,08$ g/l), cette hyperglycémie traduit les perturbations qui se déroulent lors d'une situation de stress.

Certes, une agression traumatique ou vasculaire s'accompagne le plus souvent d'une hyperglycémie initiale, d'autant plus marquée que les lésions sont importantes, elle n'est que le reflet d'une réaction au stress, et donc de la libération massive d'hormones hyperglycémiantes.

Le stress peut potentiellement participer au développement de l'hyperglycémie : mise en jeu du système sympathique, activation de la fonction corticotrope, sécrétion d'hormone de croissance avec augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de sa clairance périphérique, libération d'endorphines inhibant la sécrétion d'insuline (Surwit R.S *et al.*, 1992).

Des études expérimentales animales ont mis en évidence une action hyperglycémiantes des catécholamines libérées suite à des stress expérimentaux : « réponse de combat » (Cannon W.B, 1941 ; Carter E.A *et al.*, 1987).

Chez le « BB Wistar rat », animal connu pour développer une insulite auto-immune au bout de quelques mois, il a été démontré qu'un stress expérimental permettait de raccourcir le délai de survenue de la maladie.

Des évènements de vie qualifiés de « stressants » (décès, chômage chez l'adulte, familles dysfonctionnelles chez l'enfant) sont rapportés en plus grand nombre chez des populations contrôles dans les trois années précédant le début de la maladie (Robinson N, Fuller J.H, 1985 ; Robinson N *et al.*, 1988 ; Vialletes B *et al.*, 1989) pour l'adulte ou chez des enfants diabétiques au cours des deux premières années de la vie (Therlund M.G *et al.*, 1995). Ces résultats posent donc la question d'un résultat, soit d'un rôle précipitant du stress dans le déclenchement de la maladie, soit d'une interaction plus directe de type psycho immunologique dans l'étiopathologie du DID.

Cependant, en l'absence d'études prospectives chez l'adulte sur de larges effectifs, on ne peut à ce jour valider ces hypothèses.

Les résultats des études expérimentales ayant évalué chez l'homme le retentissement du stress sur l'équilibre métabolique, sont aussi contradictoires : hyperglycémie après un entretien psychiatrique stressant (Hinkle L.E, Wolf S, 1952), absence d'influence sur la glycémie d'épreuves de calcul mental, augmentation de la glycémie après un haut niveau de nuisance sonore chez des sujets initialement en hyperglycémie et diminution de la glycémie chez des sujets initialement en hypoglycémie (Bradley C, 1982). Les patients présentant un diabète instable (plus de 10 hypoglycémies par mois, hyperglycémies fréquentes), sont plus sensibles à l'action d'une bande vidéo stressante (augmentation du cortisol, de l'ACTH, de la fréquence cardiaque) que des sujets bien équilibrés sur le plan métabolique (Dutour A *et al.*, 1996).

Au moment où l'on reçoit le stimulus stressant, notre rythme cardiaque s'emballé, notre tonus musculaire et notre taux de sucre dans le sang s'effondrent. Notre système nerveux envoie un message à l'hypothalamus (situé à la base du cerveau). Par un réseau de nerfs, un message est acheminé vers la glande surrénale (située au-dessus du rein) pour émettre la sécrétion d'adrénaline. Celle-ci fournit à l'organisme l'énergie dont on a besoin en augmentant la tension artérielle et le rythme du cœur pour mieux oxygéner les muscles et les tissus. L'adrénaline favorise aussi la libération de sucres et de graisses pour alimenter le cœur, les muscles et le cerveau. Cette décharge d'adrénaline lors d'un stress permet à notre organisme de réagir le plus souvent par la fuite ou par une réaction dite « de combat ». Si le stress persiste, les surrénales sécrètent d'autres hormones dont le cortisol. Celui-ci va agir sur le métabolisme des sucres en augmentant la production de sucre par le foie. Les sens sont en éveil, les muscles bien alimentés en glucose et en oxygène et le corps est prêt au combat ou à la fuite.

La mémoire est stimulée pour mémoriser cette agression, et pour élaborer à l'avenir la meilleure stratégie de défense. Après le combat ou la fuite, les réserves énergétiques se reconstituent sous l'influence du cortisol. A la fin de l'alerte, la source de stress a disparu, et la production de cortisol s'arrête. Tout revient à la normale. À ce stade, le stress est considéré comme un agent stimulant bénéfique pour l'organisme (Fortier C, 2005).

Lors du syndrome adaptatif général, une hypothèse proposée par Selye (1936), le corps écrit la réaction d'effort par une série d'évènements qui commence par la réception de la

stimulation par les sens et par l'expédition de cette information aux secteurs du cerveau indiqué pour réagir avec elle. Les résultats physiologiques de cette stimulation incluent le sucre stocké déchargé dans la circulation sanguine, les fréquences cardiaques et respiratoires accrues, transpiration qui augmente, salivation, tension des muscles et hyper vigilance. Le corps donc, fait les ressources additionnelles disponibles, qui peuvent être invités par un individu attrapé vers le haut dans une certaine situation dangereuse. Il est prêt pour l'action ; n'importe quelle décision – combat ou fuite – est prise.

L'importance du contrôle de la glycémie a été récemment soulignée par la description de réductions significatives de la mortalité et de la morbidité chez le patient en état critique soumis à une insulinothérapie ajustée en vue du maintien de la glycémie. Des études plus anciennes ont démontré une corrélation entre la présence d'une hyperglycémie à l'admission et une évolution péjorative après infarctus myocardique ou cérébral et une susceptibilité accrue aux infections. Même si les mécanismes impliqués dans l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline ne sont que partiellement élucidés, un contrôle strict de la glycémie est probablement souhaitable chez la majorité des patients en état critique (Gordon D *et al.*, 1994 ; Jacobson A.M *et al.*, 1993).

Le métabolisme glucidique est modifié au cours de la réponse au stress. La capture et l'utilisation périphérique du glucose sont augmentées à l'état basal, alors que la glycogénèse, la tolérance au glucose et la réponse à l'insuline sont diminuées – insulino – résistance (Lang C.H et Dobrescu. C, 1991).

Face à des situations stressantes ou traumatisantes, la production endogène du glucose est augmentée de 50 à 200 % par rapport aux populations contrôle et présente une sensibilité à l'insuline réduite.

Il a été montré que chez les patients atteints d'affections septiques, que l'insuline restait capable de bloquer complètement la production endogène de glucose à des doses de 1,5 à 3 fois supérieures par rapport à une population témoin (Chambrier C *et al.*, 2000).

Les attentats, accidents, prises d'otages, etc., ont amené à prendre en considération ce type de stress gravissime, violent, inattendu, exceptionnel. On en rapprochera les agressions moins violentes, mais très prolongées (vie dans les camps, participation à certains groupes sectaires). Ils ont des effets sur de nombreuses structures cérébrales immunitaires et hormonales. Ils laissent des traces pratiquement indélébiles, notamment au niveau de la mémoire, de la réactivité émotionnelle (Yehuda R *et al.*, 2005).

La réponse métabolique post-traumatique ou post-agressive a été décrite en 1942 par Cuthbertson W, qui avait caractérisé 2 phases du métabolisme après une agression ou un traumatisme : une phase de dépression métabolique, suivie par une phase d'hyper métabolisme. Chez le sujet en phase d'agression, les mécanismes de respiration tissulaire sont consommateurs de glucose. Les priorités métaboliques de l'organisme sont modifiées par rapport à l'individu sain. L'objectif est alors de fournir les tissus lésés en glucose par augmentation de la néoglucogénèse, ce qui est rendu possible en partie aux dépens de la masse musculaire pour fournir les acides aminés nécessaires.

Dans ces circonstances, l'insulino-résistance peut être vue comme un facteur bénéfique qui permet, dans le muscle, de libérer les acides aminés, dans les tissus adipeux, de libérer du glycérol et des acides gras, et dans le foie, d'empêcher l'effet freinateur de l'insuline sur la néoglucogénèse. Elle permet également de freiner l'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux au profit des tissus lésés et du système immunitaire. Il est cependant important que les effets de l'insuline ne soient pas complètement supprimés, ce qui conduirait au développement d'une céto acidose. L'insuline présente de plus des effets positifs sur la lutte contre l'infection et sur la cicatrisation. Ainsi, l'augmentation de l'insulinémie, au cours du stress, pourrait avoir des effets bénéfiques sous couvert qu'elle s'accompagne d'une insulino-résistance dans certains territoires (Carte E.A, 1998).

Le traumatisme, quel qu'il soit, entraîne d'importantes modifications systémiques circulatoires, respiratoires et énergétiques.

L'hyperglycémie est l'une des principales modifications métaboliques observées chez les individus traumatisés.

Certains auteurs (Young V.R, Marchini J.S, 1990 ; Mjaaland M, 1996) ont décrit une augmentation de la dépense énergétique ou hyper métabolique quelques heures à quelques semaines après le traumatisme (accident, blessure, sepsis). Des modifications du métabolisme énergétique observées dans ces situations où plusieurs lésions périphériques sont notées, le degré d'hypermétabolisme est fonction du nombre et de l'importance des lésions tissulaires (Fedman *et al.*, 1993). Dans ces circonstances, l'importance de l'hyperglycémie en phase aiguë du stress, est directement associée à un mauvais pronostic. Il est cependant possible qu'elle ne soit que le reflet de l'intensité du stress initial.

4-1-2 - Cholestérol et triglycérides :

Indispensable à la vie, le cholestérol tire son de grec *chole* (bile) et *stereos* (solide), puisqu'il a été découvert sous forme solide dans les calculs biliaires. C'est un constituant des membranes qui entourent les cellules et indispensable à la fabrication des hormones produites par les glandes sexuelles et surrénales. Ce composé, de nature lipidique, est en partie apporté par l'alimentation (30%) et en partie synthétisé par l'organisme (foie : 70%) Ces valeurs se situent entre 1,50 et 2,59g/l, mais varient en fonction de l'âge de l'individu.

Dans le sang, le cholestérol n'est pas soluble dans l'eau, il est porté par des protéines appelées lipoprotéines : les low density lipoprotein ou L.D.L qui prennent le cholestérol du foie. Il se dépose alors sur les artères : c'est le mauvais cholestérol.

Les high density lipoprotein ou H.D.L récupèrent le cholestérol déposé dans les vaisseaux et le ramènent au foie : c'est le bon cholestérol.

Le cholestérol n'est pas la seule graisse circulant dans le sang. Il existe une forme additionnelle : ce sont les triglycérides composés de 3 acides gras et du glycérol. Tous les surplus alimentaires en glucides, lipides en protéines peuvent se transformer en triglycérides.

Lors d'un stress, le système sympathique mis en jeu libère de l'adrénaline et de la noradrénaline, responsable de l'accélération du rythme cardiaque et de l'élévation de la tension artérielle. Tous ces symptômes s'accompagnent sur le plan métabolique d'une augmentation du taux de cholestérol et de triglycérides, qui, une fois installée, est généralement responsable de maladies cardiovasculaires.

Les travaux de Fauvel P(2003) montrent que selon le travail effectué, le stress professionnel qui en résulte serait à l'origine de l'augmentation du taux de lipides circulant dans le sang, une contrainte, une tension, mais également un travail sollicitant l'effort mental, un traumatisme comme celui étudié chez les vétérans croates (guerre des Balkans). Dalibor K *et al.*, (2004) révélant une augmentation des taux de cholestérol et triglycérides chez des vétérans croates développant une co-morbidité, comparé à d'autres vétérans en bonne santé. Ces hypercholestérolémies permettent de savoir quels sont les individus qui peuvent développer des maladies cardio-vasculaires et coronariennes.

L'hypertension qui en résulte affaiblit le mur d'artères déjà enraidis et rétrécis par les plaques de cholestérol formées. Le cœur est alors surchargé, ce qui entraîne une hypertrophie ventriculaire et un dysfonctionnement du rythme cardiaque.

D'autres courants vont à l'inverse des études citées. Il apparaît que les taux bas de cholestérol plasmatique obtenus après un régime et un traitement, augmentaient les risques de mort par suicide chez les individus (Ross E.M, 1993) suite à une dépression non perceptible par le médecin traitant. Les chercheurs de l'université agricole de Hollande ont étudié la relation entre des morts violentes et les bas niveaux de cholestérol plasmatiques chez 3000 fonctionnaires, comparés à des témoins, et ont relevé 3,7 fois plus de risque de mort violente que pour les témoins (Dalibor K *et al.*, 2004).

Les études épidémiologiques récentes ont associé les bas niveaux de cholestérol aux plus grands taux de dépression, de suicide ou de morts violentes entre 1985 et 1987.

Les chercheurs de l'université de Californie ont examiné la relation du cholestérol et les symptômes de la dépression sur une cohorte de 1020 hommes âgés de 50 à 89 ans, vivant dans le Rancho Bernardo. Les symptômes de dépression sont beaucoup plus observés parmi les hommes âgés de 70 ans, présentant des taux bas de cholestérol, comparés aux autres tranches d'âge. Les travaux de Golier J, Yehuda R (2000) sur les niveaux plasmatiques de cholestérol réalisés chez des hommes et des femmes souffrant de dépression et de schizophrénie ayant été précédée par une tentative de suicide, suivis dans un hôpital psychiatrique, présentaient des taux très bas de cholestérol, indépendamment de l'âge, du poids et de l'environnement. Ces taux seraient à l'origine de risque de mort violente en ralentissant, par un mécanisme encore inconnu, la libération de sérotonine par le cerveau.

Nos résultats sont controversés puisque nous obtenons des taux lipidiques bas pour les hommes polytraumatisés du lot V2, comparativement aux hommes du lot Témoin et à ceux du lot V1 légèrement blessés.

Mais ils vont dans le même sens que les études de la décennie passée où des taux de cholestérol entraînaient une modification de l'humeur et des envies de suicide chez les individus. Par contre, l'hypercholestérolémie associée à des niveaux bas de cortisol affecteraient le cerveau, sans modifier l'humeur de l'individu ayant vécu un événement traumatisant avec menace de mort physique, le cholestérol deviendrait-il alors le troisième marqueur du stress post-traumatique après le cortisol et la T.S.H ?

4-2 - Discussion des paramètres hormonaux :

4-2-1 - Le cortisol :

D'où viennent ces angoisses et les handicapantes poussées d'adrénaline qui peuvent carrément empoisonner la vie d'un individu, précisément, on l'ignore. En revanche, on sait que certains facteurs contribuent à déclencher des phobies : le stress, des événements traumatisants liés à l'enfance, des prédispositions génétiques, des troubles biologiques (désordres thyroïdiens...).

Le stress est l'état qui résulte d'une pression appliquée à un organisme ou une structure. Cette pression peut être causée chez les humains par des demandes internes ou externes qui sont les agents du stress encore appelés stressseurs.

Il en résulte une cascade de réactions nerveuses et hormonales destinées à déclencher le mécanisme de survie qui représente la réponse fuite – agressivité (Reynaud M, 1999).

Le stress déclenche alors une cascade de sécrétions hormonales et de réactions nerveuses complexes impliquant différentes structures du cerveau reliées à l'hypophyse et aux glandes surrénales.

Lors de la réaction d'alerte des signaux provenant de l'environnement ou du corps, sont interprétés par le système limbique comme une menace pour l'homéostasie, il déclenche un signal d'alarme. Lors de cette réaction, le locus coeruleus (LC) joue un rôle clé. En effet, ce groupement de neurones noradrénergiques, localisé dans le pons, est impliqué dans le maintien de la vigilance et est très sensible aux stimuli internes ou externes à l'organisme. Ce noyau a des projections vers de multiples régions du SNC, notamment le système limbique, l'hypothalamus et le cortex cérébral (Galinowski A, Lôo H, 2003). Pratiquement, toute l'activation des différents systèmes endocriniens et neuro-végétatifs par le stress provient de ce système d'activation du tronc cérébral.

Les structures impliquées dans la réponse au stress sont, d'une part le cortex cérébral (le cerveau intelligent) sur les aires sensorielles du cortex qui reçoivent l'information provenant du thalamus et le lobe temporal pour le rappel des expériences passées (mémoire implicite), et d'autre part, au niveau du cerveau limbique (cerveau émotionnel et viscéral composé du thalamus, de l'hypothalamus, de l'amygdale, de l'hippocampe), qui sont des structures impliquées dans les besoins et les pulsions primitives telles que l'excitation sexuelle, la colère, l'agressivité et la récompense (Thurin J.M, 2003)

Le thalamus est le centre spécialisé dans la gestion des messages en provenance des organes sensoriels – olfactif, visuel, auditif, kinesthésiques – lesquels sont, ensuite, dirigés vers les aires spécifiques du cortex cérébral.

L'amygdale est le centre de commandement recevant rapidement une information brute en provenance du thalamus pour une action immédiate. L'amygdale, située dans le lobe temporal médian, correspond à un ensemble de noyaux (latéro-basaux, central et cortico-médians) qui reçoit des afférences de tout le cortex, de l'hippocampe et du gyrus cingulaire. En particulier, les afférences de tous les systèmes sensoriels parviennent à l'amygdale par les noyaux latéro-basaux pour y être intégrées. L'amygdale est reliée à l'hypothalamus par une voie efférente ventro-amygdalienne et par la strie terminale. Par l'hypothalamus, l'amygdale influence le fonctionnement du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, ainsi que l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Par ses liens avec le cortex, l'amygdale ajoute une tonalité émotionnelle aux stimulations corticales.

L'amygdale joue un rôle dans le déclenchement du réflexe de sursaut (startle). Sur le plan expérimental, la stimulation électrique de certains noyaux amygdaliens augmente l'attention et la vigilance. Si l'on stimule spécifiquement la partie latérale de l'amygdale chez l'animal, on provoque une réaction de peur et d'agressivité. En cas de lésion, l'animal montre un émoussement émotionnel caractéristique (qui correspond au syndrome de Kluver-Bucy en clinique). Si les lésions sont bilatérales, l'agressivité et la mémoire sont altérées : un rat s'approche sans crainte d'un chat rendu inoffensif par une chimiothérapie sédatrice.

La réponse amygdalienne peut être conditionnée pour répondre à des stimuli neutres associés à la peur. En cas de lésion du noyau central, le conditionnement s'avère incapable de déclencher des réponses viscérales comme l'hypertension artérielle ou l'accélération du pouls. On a pu, également, dans une expérience associant choc électrique et stimuli visuels, montrer une activation amygdalienne à la caméra à positrons chez l'homme exposé au stimulus visuel. L'amygdale réagit également à des stimuli non conscients : dans une épreuve de masquage rétroactif, un sujet est confronté pendant 33 millisecondes à un visage angoissé qu'il n'a pas le temps de voir, puis pendant 167 millisecondes à un visage neutre qu'il peut voir ; l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire montre une activation amygdalienne déclenchée par la perception infra-consciente du visage angoissé.

L'hippocampe, qui est le centre d'intégration de la mémoire, reçoit du cortex, d'une façon différée, l'information nécessaire à l'élaboration de souvenirs conscients à propos de l'évènement récent.

Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope dans le stress, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes, exerce un rétro-contrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif. L'anxiété lors du stress peut ainsi provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement hippocampique dans un modèle de push-pull. En accord avec ce modèle, on observe une diminution du volume de l'hippocampe dans le syndrome de stress post-traumatique, lorsque la réaction physiologique de stress n'est plus suffisante pour assurer l'homéostasie de l'organisme.

Le locus coeruleus et la formation réticulaire (dans le bulbe) formés de neurones noradrénergiques, jouent un rôle clé dans l'activation du système neuro-végétatif. Les fibres descendant de ces structures innervent les neurones préganglionnaires du système sympathique. L'activation des fibres sympathiques résulte d'une augmentation d'adrénaline dans la circulation sanguine et provoque la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques. Le système sympathique peut être aussi activé par les axones provenant du noyau paraventriculaire et de l'amygdale.

L'hypothalamus : qui est la structure sensible à l'action des stressseurs émotionnels libère les hormones ou les neurotransmetteurs nécessaires à la mise en place de la réponse fuite-agressivité par le biais d'une activation du système nerveux autonome (SNA). L'hypothalamus, par le biais de ses connexions au locus coeruleus, peut aussi stimuler la sécrétion de la noradrénaline, un neurotransmetteur essentiel au fonctionnement du SNC.

A ce niveau, le stress est déclenché par des hormones (cortisol, adrénaline, noradrénaline provenant des glandes surrénales) avec pour conséquence une libération de neurotransmetteurs destinés à activer ou à bloquer la transmission de l'influx nerveux dans les synapses.

Le noyau paraventriculaire (PVN) reçoit l'information provenant des noyaux amygdaliens, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du locus ceruleus. Le noyau paraventriculaire à son tour est relié à l'hypophyse, aux centres du tronc cérébral et la moelle épinière qui commandent le système nerveux végétatif. Ainsi, le noyau paraventriculaire est une région essentielle pour l'intégration des réponses neuroendocriniennes et végétatives au stress (Haour F, Crumeyrolle Arias M, 2003). Les neurones principaux stimulent la sécrétion d'ACTH. La stimulation de ces neurones au cours du stress entraîne la libération de CRH dans la circulation du système porte

hypophysaire à partir de l'hypothalamus. La vasopressine exerce un effet potentialisateur sur le CRH pour la libération de l'ACTH. Celle-ci agit à son tour sur les cellules de la cortico-surrénale qui libèrent le cortisol, dont l'élévation freine le système par rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux (hypophyse, hypothalamus, hippocampe) (Hoen S *et al.*, 2002).

Le cortisol, appelé hormone du stress, car elle intervient principalement dans la réponse au stress physique ou psychique, est une hormone stéroïde fabriquée à partir du cholestérol par les glandes surrénales. Sa sécrétion s'effectue sous commande d'hormones issues de l'hypophyse et de l'hypothalamus. Elle suit un rythme circadien, mais en cas de stress, un « pic » de cortisol a lieu.

La sécrétion de cortisol déclenche divers processus générateurs d'énergie qui ont pour but de fournir au cerveau un apport en énergie suffisant pour préparer la personne à faire face aux agents de stress. Outre cette fonction d'hormone « du stress », le cortisol joue un rôle déterminant dans la presque totalité des systèmes physiologiques, intervenant notamment dans la régulation de la tension artérielle, de la fonction cardio vasculaire, du métabolisme des glucides et de la fonction immunitaire (Devos P, Preiser J.C, 2002).

La sécrétion du cortisol dans le sang est régulée par un système de rétroaction sensible. L'hormone adénocorticotrope (ACTH), synthétisée et sécrétée par l'hypophyse, stimule la production de cortisol par les surrénales. La sécrétion d'ACTH est régulée par la corticolibérine (CRF), une hormone libérée par l'hypothalamus. Lorsque le taux de cortisol est suffisant, un système de rétroaction négative signale à l'hypophyse et à l'hypothalamus de réduire la sécrétion d'ACTH et de CRF. La majeure partie du cortisol dans le plasma est liée à la globuline fixant les corticostéroïdes (transcortine). Le cortisol se fixe aux récepteurs spécifiques des glucocorticoïdes dans le cytoplasme, puis le complexe hormone-récepteur migre dans le noyau où il se lie à des éléments de réponse spécifique de l'ADN, modulant alors la transcription génétique et ayant ultérieurement une incidence sur un grand nombre de systèmes physiologiques. Le cortisol stimule notamment un grand nombre de procédés qui interviennent dans l'augmentation du taux de glucose dans le sang et le maintien d'une glycémie normale. En présence de cortisol, les protéines musculaires se décomposent, ce qui donne lieu à la libération d'acides aminés dans la circulation. Le foie utilise ces acides aminés pour synthétiser du glucose. Le cortisol est également une source d'énergie pour les muscles, en provoquant la libération d'acides gras des cellules adipeuses et en

inhibant l'assimilation de glucose dans les tissus musculaires et adipeux, contribuant de ce fait au maintien du glucose (Vila G, 2003).

Un sujet prédisposé à une situation de stress réagit dans un premier temps par une hypersécrétion de CRF, une hypersécrétion d'ACTH, et une hypersécrétion de cortisol, et secondairement par les surrénales qui s'hypertrophient, l'hypercortisolémie s'autonomise, et l'hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes (avec normalisation des taux d'ACTH).

Dans notre étude, nous avons enregistré une augmentation de la teneur plasmatique en cortisol pour les sujets masculins V1 ($299,65 \pm 1,53 \text{ nmol/l}$). une cortisolémie remarquablement basse est observée chez les sujets V2 ($102,83 \pm 3,62 \text{ nmol/l}$) comparée aux sujets témoins.

En 1936, Hans Selye, sur la base d'expérimentations réalisées chez le rat, décrit les lésions gastriques comme l'une des trois entités anatomo-pathologiques qui définissent un syndrome de stress avec l'augmentation de la taille des surrénales et l'atrophie du thymus.

Si le stress définit en réalité l'état de réponse de l'organisme, le mot stress est le plus souvent utilisé pour qualifier le stimulus déclenchant. La réponse de l'organisme est variable en intensité selon la nature de ce stimulus ou sa durée d'application dans le temps.

Les réponses neuro-endocrines (NE) ont surtout été évaluées à la suite de stress aigus physiques ou émotionnels liés à l'environnement. Dans ces conditions, la libération de CRF dans certaines zones du cerveau, va entraîner des réponses comportementales (réaction d'évitement) associées principalement à une activation dopaminergique centrale, des réponses viscérales et une activation de l'axe corticotrope. Ainsi, les neurones à CRF situés au niveau des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus activés par des influx ayant une origine corticale, vont sécréter du CRF dans leurs zones de projection en particulier l'hypophyse, entraînant la sécrétion d'hormone corticotrope ou ACTH qui, véhiculée par le sang, va à son tour stimuler la sécrétion de corticoïdes par les glandes surrénales (CS).

Toutefois, si le CRF est la voie principale d'activation de l'axe corticotrope, d'autres hormones telles que la vasopressine ou la thyroïdolibérine (TRH) sont également sécrétées en réponse au stress, l'importance de cette réponse étant dépendante de la nature du stimulus ; la vasopressine exerce un effet aussi puissant sur l'axe corticotrope que le CRF et est en outre responsable des états nauséux associés au stress.

La libération de catécholamines à la périphérie est rapide et n'est que partiellement liée au CRF hypothalamique qui favorise également la libération de lipoprotéine (β -LPH) et secondairement, par activation adrénergique β , celle de β -endorphine et de la mélanotropine (α -MSH). De plus, le CRF est également susceptible d'activer directement des voies nerveuses telles que la voie afférente vagale, c'est-à-dire la composante parasympathique du système nerveux autonome.

Si le contrôle de la stimulation de l'axe corticotrope est essentiellement dépendant de la sécrétion de CRF et de vasopressine, l'ocytocine, les catécholamines et l'angiotensine modulent son action et participent à cette régulation. Le noyau hypothalamique paraventriculaire (PVN), site principal de sécrétion du CRF, reçoit une riche innervation noradrénergique centrale : les catécholamines sont activatrices de sa sécrétion tout comme l'histamine et l'acétylcholine. Seuls l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et certains ligands opioïdes endogènes (dynorphines) sont inhibiteurs de la libération de CRF. Enfin, l'ACTH et le cortisol libérés au cours du stress exercent également un rétrocontrôle inhibiteur sur la sécrétion de CRF (Vila G, Bertrand C, 2003).

Les travaux de Reynaud M(1999) mettent en évidence les mécanismes d'adaptation au stress qui mettent en route deux systèmes neuroendocriniens couplés, mais relativement autonomes :

- l'axe catécholaminergique ;
- l'axe corticotrope.

La mise en route de l'axe corticotrope semble destinée en premier lieu à supprimer ou à atténuer les effets du stress aigu, notamment ceux induits par les catécholamines, une fois que l'individu a trouvé la bonne réponse adaptative.

Cette mise en route de l'axe corticotrope serait corrélée à la mise en route des mécanismes cognitivo-affectifs permettant de contrôler la situation. On peut donc considérer qu'il s'agit d'un axe allant du sens du contrôle, de la maîtrise, du soutien social, à la perte du contrôle, la soumission et la résignation : lorsque les stratégies de « coping » (les mécanismes d'adaptation cognitivo-affectifs) ont été efficaces, la cortisolémie revient à la normale. Dans le cas contraire, lorsque la sensation de stress persiste, lorsque le sujet a la sensation d'être sans maîtrise sur la situation ou que la situation traumatisante perdure objectivement, il y aura alors maintien de l'hypercortisolémie.

Différents travaux sur l'animal et sur l'homme ont montré que la réactivité de l'axe corticotrope était déterminée, au moins partiellement, par des facteurs génétiques et par des facteurs environnementaux précoces. Un certain nombre de données sont maintenant parfaitement documentées (Brandon D *et al.*, 1999), prouvant une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un stress chronique. L'hypercortisolémie, en est maintenant admise par tous. Toutefois, elle ne concerne pas tous les déprimés, mais simplement une majorité. Il n'est pas, à l'heure actuelle, possible de la corrélérer à un type particulier de dépression. Cette hypercortisolémie s'accompagne d'une modification du bio-rythme de sécrétion du cortisol avec une tendance à l'avance de phases et surtout un nombre de pics sécrétoires plus élevés. Quand cette hypercortisolémie est présente, elle est le plus souvent non freinable par le stress à la dexaméthasone.

L'hypercortisolurie est une donnée plus récente. La cortisolurie des 24 heures est augmentée significativement de façon quasi constante, mais souvent avec une importance modérée. Cette hypercortisolurie persiste en général après la guérison clinique et précède vraisemblablement une dépression.

Différentes études (Husun H *et al.*, 2002 ; Howel O.W *et al.*, 2003) ont montré que le taux de CRF dans le liquide céphalo-rachidien est augmenté significativement par rapport aux témoins, et qu'il est corrélé positivement à l'hyper-cortisolémie. Signalons, par contre, que la sécrétion basale d'ACTH n'est pas systématiquement majorée.

L'hyperplasie des surrénales dans la dépression a été retrouvée chez un tiers des patients déprimés. La taille des surrénales est environ 60% plus grande chez ces déprimés que chez les témoins. Ces résultats ont été trouvés aussi bien au scanner et à la résonance magnétique nucléaire que lors d'étude anatomo-pathologique chez les suicidés. On considère que cette augmentation de volume se fait aux dépens de la corticosurrénale et non de la médullosurrénale, celle-ci représentant moins de 10% du volume de la surrénale. Une autre étude, conduite par Rubin, visant à mesurer en IRM, chez 11 déprimés chroniques, le volume de la glande surrénale a mis en évidence que non seulement ce volume augmentait de 70% en moyenne, mais également qu'il revenait à une taille normale à la fin de l'évènement stressant.

L'augmentation du volume de l'hypophyse concerne également un tiers des déprimés. Cette augmentation est en moyenne de 25% de plus que chez les témoins et elle augmente avec

l'âge, ce qui tend à laisser penser que la taille de l'hypophyse a quelque chose à voir avec l'accumulation des stress.

En ce qui concerne la diminution de volume de l'hippocampe, il est à peu près admis que l'hippocampe est l'un des sites de régulation principaux du feed-back des glucocorticoïdes. Il était logique de penser que la taille de l'hippocampe pouvait être diminuée dans certaines dépressions. Ceci a été confirmé par un travail récent qui a mis en évidence une corrélation négative entre la taille de l'hippocampe, mesurée par IRM, et le cortisol de 23h, l'âge de début de la dépression et le nombre d'hospitalisations (LeDoux J.E, 2000).

Dans un premier temps, une hypersécrétion de CRF entraîne une hyper sécrétion d'ACTH et de cortisol. Secondairement, les surrénales s'hypertrophient et entraînent une hyposensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui maintient l'hypercortisolémie (malgré la normalisation des taux d'ACTH).

Chez un sujet prédisposé, des situations de stress survenant en fin d'adolescence ou à l'âge adulte, sont à l'origine d'une sécrétion de CRF qui induit des comportements dysphoriques dont la durée dépasse celle des évènements déclenchants. La répétition de ces épisodes (et donc de la sécrétion de CRF) aboutira progressivement à l'autonomisation du processus et des réactions comportementales. Cette autonomie explique l'apparence de spontanéité que peuvent avoir les rechutes dépressives ultérieures. Lors des états dépressifs, on pense que l'hypercortisolémie induite par le CRF désensibilise les récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui tend à pérenniser l'hypercortisolémie (glucocorticoïdes cascade hypothesis). On aboutit à l'hypertrophie des surrénales, l'ACTH n'est pas sécrétée seule. Il y a d'autres peptides qui dérivent comme elle du même précurseur (le POMC) et qui jouent certainement un rôle. De plus, nous l'avons vu, l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien est en interaction avec le locus coeruleus et le système noradrénergique et ces deux systèmes se renforcent mutuellement.

L'hypertrophie de l'hypophyse, sans qu'il y ait forcément d'augmentation de l'ACTH, résulterait de l'augmentation de sécrétion du CRF, le CRF étant un puissant facteur de croissance des cellules corticotropes de l'hypophyse. Cette sécrétion chronique aurait probablement désensibilisé les récepteurs au CRF de ces cellules corticotropes.

L'origine de cette sensibilité particulière au stress doit être évoquée dans la sensibilisation qu'induisent les évènements de vie précoces néfastes, telles les carences affectives. Il a pu être

démontré que les carences précoces induisent une plus grande sensibilité aux stress ultérieurs avec une plus grande activation de l'axe corticotrope et de l'axe catécholaminergique.

Chez les individus ayant subi un traumatisme (viol, agression, accident, catastrophe naturelle) nous observons une diminution de la cortisolémie et de la cortisolurie. Le test à la dexaméthasone met en évidence une hyperfreination avec baisse du cortisol plasmatique plus importante que chez les sujets contrôlés, comme si le bio-feed-back hypothalamique était renforcé et que les récepteurs aux corticoïdes de l'hypothalamus étaient hypersensibles.

Augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs aux corticoïdes : mise en évidence par le test à la dexaméthasone, elle a été retrouvée sur les hémocytes.

Mais une augmentation du CRF, qui constitue un paradoxe, montre une dissociation entre la stimulation hypothalamique et une hypoactivité corticotrope.

Deux explications sont possibles :

- soit l'augmentation du CRF non hypothalamique ;
- mais surtout le CRF hypothalamique élevé n'active plus normalement l'axe corticotrope : dans le PTSD le système a trouvé son propre équilibre.

Il existe une dysharmonie du feed-back dans les différentes régions du cerveau chez les PTSD : le traumatisme serait ainsi capable d'aller modifier de façon sélective et définitive le fonctionnement de certaines populations de récepteurs aux corticoïdes dans le cerveau.

Ainsi, l'axe corticotrope, apparemment hypoactif, est en réalité hyperactif

L'axe corticotrope est hyper fonctionnel.

Paradoxalement, le taux d'hormones corticotropes (corticotropin releasing factor CRF) dans le liquide céphalo-rachidien semble être augmenté. Ce pattern diffère de celui observé dans une réponse aiguë physiologique au stress et dans la dépression majeure, généralement accompagné d'une augmentation des taux en cortisol et CRF. Dans l'ESPT, l'augmentation du feed-back négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se reflète par la suppression exagérée de cortisol suite à l'administration de dexaméthasone et la sensibilité accrue des récepteurs en glucocorticoïdes lymphocytaires. Ces données contrastent avec le phénomène bien connu d'une réduction de la suppression en cortisol en réponse à la dexaméthasone et à la réduction de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes présente dans la dépression majeure. (Yehuda R et *al.*, 1975)

Les récepteurs aux corticoïdes sont hyper réactifs : en effet, lors du test à la métapyrone (blocage de synthèse du cortisol), l'ACTH augmente 2 à 4 fois plus que chez les témoins.

Il n'y a pas d'anomalies de fonctionnement de la surrénale ni de l'hypophyse, mais seulement une hypersensibilité des récepteurs aux corticoïdes dans l'hypophyse.

Une diminution de 8% du volume de l'hippocampe chez les sujets souffrant de PTSD est observée chez des vétérans américains de la guerre du Viet-Nam.

Le volume de l'hippocampe (gauche) est diminué de 12% chez les malades qui avaient des antécédents d'abus sexuels (Malberg J.E *et al.*, 2000).

Le PTSD est l'empreinte indélébile d'un évènement traumatique. L'étude du fonctionnement de l'axe corticotrope montre que dans les heures, les jours et mois qui ont suivi un viol ou un accident de la route :

- au moment de l'accident :
 - ceux qui ont développé un PTSD avaient les taux de cortisol les plus bas ;
 - ceux qui se sont déprimés, les taux les plus hauts.
- Les victimes qui avaient une hypersuppression du cortisol par la dexaméthasone deux semaines après le viol, avaient tendance à être plus symptomatiques à 3 mois.

Mais le terrain du PTSD précéderait le PTSD lui-même. L'hypothèse n'est plus de considérer l'évènement traumatique comme un facteur causal, mais plutôt comme un facteur déclenchant. Parallèlement, le syndrome de stress post-traumatique perd son statut de conséquence unique de l'évènement traumatique.

Des taux bas de cortisol au moment d'un évènement traumatique sont ainsi corrélés à une expérience antérieure du trauma : il est vraisemblable que ce soit un traumatisme antérieur qui soit à l'origine des cortisolémies basses observées après un évènement traumatique à l'âge adulte.

Un traumatisme inaugural lors d'une période critique de la maturation du système nerveux (dans la petite enfance), aurait produit une augmentation massive de cortisol, et cette augmentation massive initiale de cortisol aurait définitivement dérégulé le système, dans le sens d'un hypocortisolisme chronique, avec hypersensibilité permanente de certains groupes de récepteurs aux corticoïdes dans le cerveau.

Enfin, le PTSD permet de poser, de façon passionnante, la question de la transmission transgénérationnelle des traumatismes. Il existe une beaucoup plus grande fréquence de PTSD

chez les personnes parentes au premier degré de survivants à un traumatisme grave : ainsi, la fréquence des PTSD chez les enfants de personnes qui ont survécu à l'Holocauste est trois fois plus importante que dans la population générale.

Ces descendants ont des cortisolémies significativement plus basses que la population générale (et ces cortisolémies sont encore plus basses s'ils ont un PTSD). Enfin, leur rythme circadien de cortisol est identique à celui des PTSD.

Ceci mène à l'hypothèse étonnante d'un axe corticotrope dont le fonctionnement particulier aurait été transmis par un événement n'existant que dans la mémoire de leurs parents.

Deux hypothèses explicatives peuvent être avancées :

- Soit certaines particularités comportementales caractérisant les survivants de l'holocauste, deux attitudes sont habituellement décrites : « hyperarousal » (hyper éveil) : troubles du sommeil, irritabilité, colères, « emotional numbing » : (paralysie, froideur des émotions) restriction des affects entraînant un fonctionnement affectif de l'environnement parental capable de modeler l'axe corticotrope d'un enfant ;
- Soit, il y a eu transmission d'un trait génétique : ceux qui ont survécu avaient depuis toujours un fonctionnement de l'axe corticotrope mieux adapté.

En ce qui concerne les interactions catécholamines - corticoïdes, on retrouve dans le PTSD un locus coeruleus hyperactif au stress, avec hypersécrétion noradrénergique.

Pour les interactions catécholamines/axe corticotrope/renforcement mnésique, l'association d'une hyperactivité sympathique et d'une faible activité de l'axe adrénérurgique hypothalamo-pituitaire après un stress, renforce la consolidation mnésique. L'hypothèse repose sur l'effet des deux systèmes hormonaux sur le cerveau ou bien sur une réponse inappropriée et prolongée du système sympathique au stress normalement contrôlé par les niveaux de cortisol circulant.

L'effet pathologique du traumatisme interviendrait par l'intermédiaire des modifications fonctionnelles de la capacité cérébrale à répondre à des nouveaux stress et par le renforcement de l'apprentissage et de la consolidation de cette mémoire traumatique (Yehuda R *et al.*, 2006).

4-2-2 - Les hormones thyroïdiennes :

La thyrotrophin Stimulating Hormone (T.S.H) est une hormone sécrétée par l'hypophyse antérieure sous l'action de la T.R.H. hypothalamique.

Le rôle de la T.S.H. est d'une part de réguler la fabrication, le stockage et la libération principalement par la thyroïde de deux hormones : la Thyroxine (T_4) et la Tri-iodothyronine (T_3), et d'autre part, elle contrôle la taille de la glande thyroïde. Les hormones thyroïdiennes agissant au niveau intracellulaire.

Elles sont libérées en grande quantité, mais la T_4 est beaucoup plus produite, alors que la T_3 est beaucoup plus active.

Les concentrations normales circulantes sont comprises entre 0,4 et 5 μ U/ml Mitsuri K (2005) a déclaré qu'un niveau de T.S.H. compris entre 3 et 5 μ U/ml, devrait être considéré comme suspect, car une infime déficience en hormones thyroïdiennes peut causer un nombre et une variété incroyable de symptômes qui auront un impact négatif sur notre santé physique, émotionnelle et mentale.

Le cerveau, le foie et les reins grâce à une enzyme à Sélénium convertissent la T_4 en T_3 qui entre dans la cellule. La T_4 est également convertie en T_3 reverse (rT_3) qui est inactif.

Dans une situation normale, l'organisme convertit 40% de T_4 en T_3 et 60% en rT_3 . Cependant à la suite d'un stress prolongé aigu ou chronique (divorce, accident, chirurgie), la réponse physiologique de l'organisme face à cette agression est d'empêcher la conversion de la T_4 en T_3 au profit du rT_3 qui est également augmenté lors d'une période de jeûne, ou d'une maladie grave.

Le taux de T_3 réduit qui en résulte va entraîner un ralentissement métabolique. Le rT_3 normalement éliminé en 24 heures, il sera moins rapidement et deviendra dominant et bloquant des réceptions à T_3 .

Si le stress persiste, la dominance s'installe et peut perdurer pendant des semaines, voire des années, car le mécanisme biologique du stress est assez complexe, il implique à la fois l'H.R.T., H.P. qui agissent sur les autres glandes et notamment la thyroïde, en tentant d'adapter

l'organisme à ce phénomène. Ces systèmes interagissant entre eux et retentissent principalement sur l'humeur de l'individu (Cooke R.G *et al.*, 1992).

Le stress psychique et physique peut provoquer, en présence de facteurs déclenchants, l'apparition de certaines maladies comme la maladie de Basedow qui est caractéristique de la glande thyroïde.

Les recherches médicales d'Agid O, Lerer B (2003), ont montré que le nombre de maladies de Basedow déclaré était à son comble en période de guerre et qu'il était plus présent chez les hommes que chez les femmes ; l'auteur en a déduit que le stress joue un rôle de déclencheur.

Suite à ses observations, les prisonniers de guerre présentaient quatre fois plus souvent une maladie de Basedow que ceux qui n'avaient pas été enfermés.

Les changements hormonaux provoquent peur et découragement chez les personnes concernées, et quand la maladie est enfin reconnue, on considère ses symptômes comme la conséquence et non comme la cause de la maladie (Rack S.K et Makela E.H , 2000). Les hormones thyroïdiennes ont une influence sur de nombreuses fonctions du corps humain, elles sont les ambassadrices d'un système de régulation finement harmonisé, elles ne contrôlent pas seulement les fonctions organiques, mais elles agissent aussi sur le psychisme. Si leur taux est perturbé (stress ou maladie), l'état psychologique de l'individu s'en ressent de manière évidente (Alishuleur L.L *et al.*, 2001).

Les travaux de Bunevicius R *et al* (1999) sur les surcharges en hormones thyroïdiennes ont révélé leur action excitatrice en même temps qu'épuisante de l'individu qui devient soit inactif, soit productif d'humeur inégale et hypersensible et occasionnellement très colérique. Cette colère perdure quand il y a chute des hormones thyroïdiennes qui affecte le psychisme de l'individu qui se traduit par une mémoire défaillante et une dépression.

De Mendonca Lima CA *et al* (1996), ont trouvé que la T₃, ainsi que la T.S.H. avaient un taux sanguin significativement diminué chez des patients souffrant d'un traumatisme physique ; ils ont indiqué que la T₄ était, au contraire, légèrement augmentée.

Ceci semble être une conséquence avec la déviation métabolique de la transformation de la T₄ en T₃.

Ces résultats s'accordent avec des effondrements thyroïdiens observés chez nos individus poly-traumatisés V2 sur les réponses thyroïdiennes qui pourraient devenir le deuxième marqueur du stress et du P.T.S.D.

Le stress et le traumatisme perturbent donc l'équilibre endocrinien, mais le rôle joué par le stress dans le déclenchement de certaines maladies doit être approfondi.

4-2-3 - La Testostérone :

Quant à l'activité gonadotrope étudiée par le dosage de la testostérone, qui est l'une des principales hormones sexuelles de l'homme, c'est une hormone stéroïde (dérivée d'un stérol) sécrétée chez l'homme par les cellules de Leydig des testicules, sous la stimulation d'une hormone hypophysaire, l'hormone lutéinisante (LH). Elle circule dans le plasma sanguin, liée à des protéines, plus particulièrement à la Sex Binding Protein (SBP). La sécrétion masculine de testostérone débute pendant la vie *in utero*, puis s'interrompt presque complètement après la naissance pour reprendre lors de la puberté. La testostérone est nécessaire à la spermatogenèse (production de spermatozoïdes) et au développement des organes génitaux, donc à la fertilité. La testostérone a aussi un rôle anabolisant dans le métabolisme des protéines et favorise ainsi le développement des muscles. C'est un androgène qui est responsable de l'apparition et du maintien des caractères sexuels secondaires masculins (réapparition de la musculature, de la pilosité, mue de la voie et libido). Elle est nécessaire au développement des os et intervient également dans le métabolisme des lipides et des glucides (Berger R.E, 1990).

Indépendamment de l'âge et de la prise de médicaments, le mode de vie peut influencer le niveau de testostérone. Pour des centaines de milliers d'années, les menaces qui pèsent sur le corps ont été de courte durée et très aiguës, telles qu'être mangé ou attaqué.

Aujourd'hui, les contraintes sont non seulement prolongées, mais perçues dans notre esprit. Et ce stress chronique provoque une activation de l'axe corticotrope et du processus catabolique. En fait, le catabolisme chronique n'est pas seulement la plus grande cause de vieillissement prématuré et de maladie cardio-vasculaire, mais il inhibe sérieusement l'action de la testostérone. L'entraînement d'endurance provoque une baisse de la testostérone. Le stress mental fait baisser le niveau de testostérone. Les personnes déprimées ont des taux de testostérone plus bas que les personnes en bonne santé mentale (Laughlin G.A *et al.*, 2000).

Trop peu d'attention et d'études sont apportées sur l'impact du stress ou des traumatismes sur l'axe gonadotrope.

Dans notre étude, nous obtenons un effondrement de la réponse gonadotrope traduite par un taux bas de testostérone chez les individus masculins V1 ($13,08 \pm 0,23\text{nmol/l}$) et V2 ($9,38 \pm 0,27\text{nmol/l}$) en comparaison avec les hommes témoins de l'expérimentation.

Nous pourrions expliquer cette inhibition de l'axe gonadotrope par un possible traumatisme psychique qui agirait tant au niveau central (hypophyse), qu'au niveau gonadique, et qui se traduit par des faibles taux en testostérone, chez nos lots expérimentaux accidentés de la route.

Cela pourrait peut-être expliquer le comportement agressif et violent de certains hommes à leur arrivée au service des urgences du CHU d'Annaba, et au moment de leur prise en charge par le personnel hospitalier.

Quelques études (Vermeulen A, Kaufman J.M, 1995) ont montré que le statut social est associé au niveau de testostérone. La stimulation sexuelle entraîne une élévation du taux de testostérone.

Des études ont comparé les effets de l'alimentation sur le niveau de testostérone. Les végétariens n'ont pas moins de testostérone totale que les omnivores, mais leur SHBG est plus élevé, ce qui conduit à un taux plus faible de testostérone biodisponible. Les personnes qui vivent en altitude ont des taux de testostérone plus bas que celles qui vivent au niveau de la mer.

L'alopécie androgénique est probablement liée au degré d'activité d'une enzyme appelée 5 α réductase qui transforme au niveau du cuir chevelu (et de la peau) la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). La DHT favorise la chute des cheveux.

Le mécanisme par lequel le stress chronique inhibe l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire a été étudié. Le stress chronique diminue de retenue sécrétion de testostérone, un effet qui est associé à une diminution des niveaux de gonadotrophine plasma. En chronique chez les rats stressés il y a eu une diminution de l'hormone lutéinisante hypothalamo-releasing hormone (LH-RH) le contenu et la réponse sur les gonadotrophines plasmatiques à l'administration de la LH-RH a été renforcée. (Lopez-Calderon A *et al.*, 2003).

Le stress d'immobilisation appliqué pour 6 h induit chez les rats mâles une augmentation de l'épinéphrine (E) et de la noradrénaline concentrations plasmatiques (NE) et une diminution de la testostérone plasmatique de base (T) et les valeurs de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) – réponse induite par T. le traitement des animaux pendant 5 semaines avec la guanéthidine

(G), un neurone sympathique agent toxique, a diminué significativement E et NE réponses au stress et en partie antagonisé les effets inhibiteurs exercés par immobilisation sur T biosynthèse. Surrénalectomie totalement supprimée en circulation E et réduit le stress induit par NE augmentation, tandis que partiellement contrarier les effets inhibiteurs exercés sur T biosynthèse. G et les traitements combinés surrénalectomie totalement supprimée plasma E et NE, et a complètement bloqué les effets de l'immobilisation sur T niveaux. Le traitement des animaux avec le bloqueur alpha 1-adrénergique, la prazosine, et le bêta-bloquant 1-adrénergique, le métoprolol, n'a pas modifié les effets du stress sur la biosynthèse des T. le traitement par le propranolol ou avec butoxamine, une version bêta non spécifique et un bêta bloquant des récepteurs spécifiques 2-adrénergiques, respectivement, antagonise l'hyposensibilité des testicules de l'hCG induit par le stress. Stress ou induites par le traitement des changements de plasma hormone lutéinisante (LH) et les niveaux de hCG ne sont pas toujours corrélées avec les adaptations T plasma. Ces résultats suggèrent qu'une partie au moins des effets inhibiteurs de l'immobilisation du stress sur les T biosynthèse est exercée par les catécholamines via un récepteur bêta 2-adrénergique (Collu R *et al.*, 2006).

Les changements d'humeur pourraient être liés à l'effondrement de l'hormone mâle : la testostérone. Les hommes pourraient être victimes de leurs hormones, c'est le syndrome de l'hormone irritable. Les études de Kreuz L et al (1972) ont révélé des niveaux bas de testostérone chez 18 jeunes hommes suivant un cours de formation militaire avec des phases stressantes, comparé à d'autres jeunes militaires formés pour des responsabilités bureautiques.

D'autres travaux (Askvaag J *et al.*, 1978) ont montré l'effet de la contrainte physique et psychologique au cours de cinq jours de combats sur 8 jeunes cadets militaires masculins et les niveaux bas de testostérone. Cette diminution perdure quelques semaines. Elle est également observée chez les athlètes masculins participant à des courses à pied (Morville M, 1979 ; Schurmeyer S, 1984).

Toutes ces contraintes physiques ou psychiques induisent un ensemble de réponses comportementales et physiologiques qui permettent à l'organisme de s'adapter.

Les scientifiques de l'université d'Edimbourg et Lincoln G en 1999, ont, dans un premier temps, étudié la conduite de certains moutons. En automne, le taux de la testostérone explose et tombe en hiver, période pendant laquelle les moutons perdent leur intérêt pour la reproduction. Les résultats obtenus vont à l'encontre de certaines idées reçues qui relie la testostérone à un

comportement agressif, alors que les animaux avaient plus tendance à se blesser entre eux en dehors de la saison des amours.

En focalisant son attention sur le comportement de 8 moutons mâles, Lincoln G (1999) a relevé que le nombre de conflits était en relation inverse avec le taux de la testostérone. En hiver, les animaux deviennent nerveux, antisociaux et attaquent de manière irrationnelle. Ce syndrome de mâle irritable a été observé sur des éléphants, des rennes et des cerfs.

Le stress et le traumatisme ont un effet supprimeur sur la production de la testostérone. En effet, ses taux chutent de 90% chez des hommes devant subir une castration suite à un cancer avancé de la prostate (Haudelsman R, 2000).

Le comportement et l'humeur de l'individu sont des paramètres hautement subjectifs ; le syndrome de l'homme irritable ne devrait pas atterrir dans l'encyclopédie médicale avant quelque temps. Les chercheurs ne voient dans cette terminologie qu'une nouvelle appellation de la dépression masculine.

En résumé, l'association entre la testostérone plasmiq ue et le comportement agressif perçu est observée pour témoigner de l'intérêt croissant des fluctuations hormonales chez l'homme.

Plusieurs travaux (Benton D, 1986 ; Hjemdahl P, 1988) réalisés sur les variations des taux de testostérone de l'individu face à un évènement traumatique et non traumatique, en insistant sur le niveau d'accompagnement au moment du traumatisme. Ces observations mettent en évidence le caractère exceptionnel du traumatisme, aussi bien par sa nature (violence, surprise, menace vitale), que par la signification qu'il a pour un individu à un moment donné.

4-3 - La réponse immunitaire humorale (IgG, IgM):

À l'heure actuelle, la majorité des études cliniques concernant la relation stress et pathologie s'appuie sur une approche épidémiologique descriptive. Il apparaît indispensable que neurobiologistes, immunologistes et cliniciens travaillent conjointement au développement de modèles animaux, d'une part, et à la réalisation d'études longitudinales chez l'homme d'autre part, afin d'approfondir les connaissances des mécanismes sous-jacents à la liaison stress -immunité pathologie. A terme, ces études devront répondre à la question : le stress constitue-t-il un facteur important dans la genèse de certaines pathologies ? Si oui par quels mécanismes ?

Etymologiquement, il semblerait que le terme d'immunité vienne du latin *immunitas* : exempté de charge (munus), l'immunité recouvre les mécanismes de défense d'un organisme vis-à-vis d'un organisme pathogène (du grec : pathos = malheur ou souffrance). D'une façon plus générale, l'immunité biologique semble avoir pris maintenant un sens positif et correspondre actuellement à l'ensemble des mécanismes développés par un organisme pour se maintenir en bonne santé (immun dans le sens de sain). La définition de l'encyclopédie Hachette multimédia par exemple est caractéristique : l'immunité est la « propriété que possède un organisme vivant de développer les moyens spécifiques de défense (naturels ou acquis) contre un agent pathogène extérieur (infectieux, toxique, tumoral), ou contre un corps étranger (greffe, cellule d'un autre individu), ou encore celle que L'immunité est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de maintenir la cohérence des cellules et tissus qui le constituent, et d'assurer son intégrité en éliminant les substances étrangères et les agents infectieux auxquels il est exposé (Revillard J.P,1995). Ce genre de définition à rallonge prouve que le domaine de l'immunité est mal défini. Dans un contexte encore plus général, l'immunité doit être traitée comme faisant partie des relations entre espèces (relations interspécifiques) qui, elles-mêmes, font partie du travail de relation des êtres vivants. On a donc d'une part, l'aspect « défense –maintien de la cohérence-survie « vis-à-vis d'une agression, et d'autre part, maintien de « l'intégrité » (Qiu *et al.*, 1996).

Le stress est l'ensemble des évènements psychologiques (traumatisme, émotion, colère, contrariété, veille, surmenage, dépression, etc.) et biologiques (interventions chirurgicales, écarts de température) susceptibles de provoquer dans l'organisme des modifications pouvant occasionner des perturbations plus ou moins graves comme une dépression du système immunitaire.

Agression, stimulation, choc, contrainte tension, commotion, émotion, déséquilibre, dépression, indisposition, malaise, sont autant de termes français qui pourraient mieux nous éclairer que le seul terme anglais de stress (Spieker L.E *et al.*, 2002).

En effet, si le stress ou syndrome général d'adaptation est un mode de réaction non spécifique de l'organisme à des agressions variées, l'agression pouvant être, à l'équivalence, une toxine microbienne, des cultures bactériennes, des variations brutales et prolongées de température, un stimulus douloureux, un choc émotionnel, il faut donc convenir que la maladie infectieuse est en soi une réaction à une agression. Les agents infectieux eux-mêmes représentent un environnement commun particulièrement stressant et la réponse de l'hôte qu'ils provoquent peut elle-même être regardée comme un stress.

L'exposition à un environnement stressant module de nombreuses fonctions immunes, qu'il s'agisse de réponses non spécifiques (phagocytose par les macrophages, prolifération lymphocytaire, etc.) ou de réponses spécifiques (niveau d'anticorps). Toutefois, la nature des réponses est variable selon la nature et l'intensité du stress, mais également la chronologie des événements stress /inflammation (Chao C.C, 1995). Les voies principales impliquées dans les effets du stress sur la réponse inflammatoire périphérique correspondent à l'activation directe de l'axe corticotrope avec la libération périphérique de corticoïdes, mais également une activation du système sympathique périphérique, avec l'activation du thymus et une splénoconstriction favorisant respectivement la maturation et la libération des lymphocytes. Toutefois, certains médiateurs libérés au niveau périphérique pendant le stress sont susceptibles d'affecter les réponses immunitaires cellulaires ou hormonales : tel est le cas des enképhalines, substance P (SP) et neuropeptide Y (NPY). En réalité, cette réponse à un stress aigu ne se retrouve pas pour un état de stress « chronique », puisque dans ce cas la réponse primaire de l'axe corticotrope est soumise à un rétro-contrôle par ses différents éléments ACTH, corticoïdes, etc (Xu B, 2001).

Il existe une littérature maintenant « signifiante » montrant que le stress psychologique peut créer une diminution de la réponse cellulaire immune. Ces mêmes résultats sont obtenus dans notre étude, chez nos groupes d'individus masculins accidentés de la route V1 et V2. Nous avons enregistré une immunodépression, illustrée principalement par la baisse de concentration des immunoglobulines IgG, par rapport au lot de sujets masculins témoins.

Les IgM eux, accusent une augmentation significative de leur concentration chez les sujets V1, comparé aux individus masculins témoins et V2.

L'activation de l'axe corticotrope est soumise à un rétrocontrôle par ses différents éléments (ACTH, corticoïdes, etc.). L'activation de l'axe corticotrope fait également partie de la réponse à une inflammation périphérique. Ainsi, le macrophage libère des cytokines et des médiateurs pro inflammatoires tels que les prostaglandines exerçant un effet stimulant sur la libération de CRF et, partant, celle de glucocorticoïdes et autres médiateurs à activité anti-inflammatoire (Yuhas Y *et al.*, 1999).

Les thèses les plus développées actuellement concernant le lien entre stress et pathologie, prennent en compte l'axe endocrinien (HHS) et ce, principalement eu égard à l'effet inhibiteur des corticostéroïdes désormais bien étayé sur l'immunité. De nombreux travaux sur l'animal ont démontré l'effet de stress aigu sur la sérotonine en premier lieu, la production de corticostéroïdes et par suite sur l'immunité. (Bouillier S, 2005)

Plus important encore, cette production répétée de corticostéroïdes serait particulièrement délétère en période de neurogenèse, c'est-à-dire durant toute la période couvrant la vie embryonnaire, la naissance et la première enfance. Des stress importants subis aussi bien par la mère (pathologies, traumatisme, dépression, etc.) que par l'enfant (attachement insécure, séparation de la mère, maltraitance) pourraient, pendant cette période, engendrer des anomalies cérébrales :

- Diminution du volume de l'hippocampe et du nombre de ses récepteurs aux corticostéroïdes, d'où les troubles possibles de la mémoire et une altération des fonctions spatiales.
- Anomalies de structure du gyrus temporal supérieur avec une analyse auditive déséquilibrée (particulièrement pour les voix).
- Diminution de l'activité du gyrus cingulaire et augmentation de celle de l'amygdale avec des réponses émotionnelles exagérées.
- Démyélinisation des neurones (maladies neurodégénératives à long terme).

En dehors de la période critique fœtale et périnatale, un autre axe semble impliqué dans la pathogenèse : l'axe HP hypothalamus –glande pinéale (ou épiphyse) qui paraît plus particulièrement influencé par le stress chronique : le vieillissement.

Les travaux sur l'animal prouvent que le stress induit de fortes perturbations de la sécrétion du cortisol et de la mélatonine, ainsi qu'une baisse générale de l'immunité.

L'influence protectrice de la mélatonine sur la carcinogenèse a été confirmée sur le plan expérimental, soit par le biais de pinéalectomies avec ou sans supplémentation en mélatonine, soit sur des animaux possédant des gènes du rythme mutés.

Le stress, ainsi que le décrivent dans leur modèle psychosocial Twin et Sransbanch, que ce soit par le biais de troubles du sommeil ou du fait de comportements additifs, pourrait être à la base d'une partie des cancers, et ce, par deux voies complémentaires en relation avec la perturbation de la production circadienne de mélatonine :

- via un effet délétère sur le système immunitaire (et notamment sur l'immunité innée, avec une baisse d'activité des N.K.
- du fait des radicaux libres moins bien éliminés pouvant être promoteurs de cancers.

L'hypothèse du lien entre stress et pathologies via une perturbation des axes HHS et HP, et du fait de l'immunité.

Ce sont les quatre grands systèmes : nerveux, central, autonome (sympathique et parasympathique) neuroendocrinien et immunitaire qui ont été décrits dans leurs implications et leurs interactions réciproques avec le stress et ses différentes manifestations. A cet aspect « central », il faut ajouter la présentation de très intéressants travaux faisant apparaître que ces relations se trouvent au niveau local dans certains « organes » comme la peau, le cœur et l'intestin. Dès lors, il n'est plus possible de raisonner selon le schéma classique d'un centre unique d'information et de décision situé dans le cerveau, mais plutôt d'un ensemble « d'organes » de gestion locale du stress, utilisant les mêmes médiateurs et cascades de réactions et en relation réciproque avec le cerveau. Celui-ci a un rôle de régulation, mais il est également en charge d'activités spécifiques de deux ordres. Les premiers concernent la gestion propre du stress émotionnel et son utilisation, notamment pour les activités de mémorisation. Les seconds se situent au niveau de l'organisation comportementale associée aux troubles somatiques dont il est informé (par exemple, sous la forme d'une fièvre et d'une anorexie devant une infection, de fatigue si une anomalie cardiaque s'exprime). Tout cela conduit à la perspective d'une biologie intégrée impliquant l'information et la coopération entre différents acteurs pour produire la réponse la plus adéquate possible à un événement réalisé ou prévu (Liverman C.S *et al.*, 2004).

Le terme de stress réalise aujourd'hui la synthèse de nombreux apports et la polysémie du terme peut conduire à une certaine confusion. Il devient dès lors nécessaire de distinguer au sein du processus conceptualisé sous ce terme, trois éléments : l'évènement déclenchant (stresseur), l'organisme impliqué (de la cellule à la personne dans son environnement relationnel), et l'effet. Il n'est par ailleurs plus possible de considérer le stresseur isolément. C'est son interaction avec « l'organisme » qui le subit (et quelquefois le suscite) qui est à prendre en compte dès que l'on veut parler de « cause » et prédire des effets.

Un même évènement déclenchant produira des effets très différents selon l'état de l'organisme « sain » pathologique, en phase allostatique, voire de rupture allostatique. Le concept d'allostatie recouvre l'existence d'un état d'équilibre (précaire) post évènement qui n'est pas nécessairement celui du retour à l'état initial (homéostasie) (Coulon V, 2001).

Il n'existe pas d'étanchéité entre l'action d'un stress physique et celle d'un stress psychosocial. Bien au contraire, leurs effets peuvent être cumulatifs, comme l'a démontré l'expérience suivante chez l'animal. Des souris sont sensibilisées par application cutanée d'une dose optimale d'un haptène (DNFB), sur la peau du ventre, et 5 jours plus tard, le même haptène

est appliqué sur l'oreille. Les animaux développent alors un eczéma de contact qui est objectivé par une augmentation de l'épaisseur de l'oreille (maximale à 24/48 heures et se résolvant en 5 à 7 jours). Si, au lieu d'utiliser une dose optimale de DNFB, on utilise une dose sub optimale, il n'y a pas d'eczéma. C'est dans ces conditions de « tolérance au DNFB » que l'effet d'un stress psychologique est le plus démonstratif. En effet, l'exposition de l'animal tolérant à un stress psychologique au moment de l'immunisation à dose sub optimale de DNFB, rétablit la réponse d'eczéma de contact, dont l'intensité devient alors comparable à celle développée par les animaux sensibilisés à dose optimale et non tolérants.

Le modèle biopsychosocial d'Irwin, décrivant les relations complexes entre stress et santé, fait intervenir la perception, elle-même associée à l'environnement social, aux caractéristiques personnelles qui vont se conjuguer avec la personnalité pour prédire une façon de réagir et de s'adapter au stress.

Dantzer R (1991) réévalue le modèle biopsychosocial du stress. Il schématise la réponse au stress chez l'homme de la façon suivante :

évènement stressant \rightleftarrows stratégie d'ajustement \rightleftarrows réponse physiologique : ainsi, rien n'est indépendant.

Kordon donne le point de vue du biologiste. Les mécanismes d'adaptation au stress mettent en jeu deux systèmes neuro-endocriniens couplés, mais relativement autonomes : l'axe catécholaminergique et l'axe corticotrope. Le plus étudié a été l'axe corticotrope. Au niveau physiologique, la réponse à un stress aigu se traduit par une augmentation des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline, une activation de la CRH (corticotropin releasing hormone) qui induit la sécrétion d'ACTH (adenocorticotropin hormone) et de cortisol et une redistribution des cellules de l'immunité. Les mécanismes de rétrocontrôles se mettent ensuite en jeu et rétablissent l'équilibre. La réponse à un stress chronique entraîne une stimulation exagérée d'adrénaline et une réduction de la fonctionnalité des cellules NK (natural killer). Au niveau de l'axe corticotrope, la présence d'un stress chronique implique la nécessité de maintenir une sécrétion soutenue de corticostéroïdes, malgré les rétrocontrôles négatifs. Au niveau central, cela se traduit par une surexpression des ARNm du CRH et de l'arginine vasopressine (AVP) dans la zone parvocellulaire de l'hypothalamus, une réduction des récepteurs aux corticoïdes dans l'hippocampe, une déficience des systèmes de rétrocontrôle et une hypertrophie des surrénales.

La présence de cytokines dans le cerveau a longtemps été tenue pour la manifestation d'une inflammation cérébrale. Or, on sait aujourd'hui que les cytokines sont présentes dans le SNC en conditions normales. On a identifié des récepteurs aux cytokines dans le cortex, l'hypophyse antérieure, les plexus choroïdes et l'hippocampe.

Au niveau fonctionnel, certaines cytokines ont des effets opposés, selon qu'elles sont libérées ou secrétées en périphérie ou au niveau central. C'est le cas par exemple de l'interleukine -1B. Injectée en périphérie, elle augmente les réponses immunes, alors que dans le SNC, elle réduit le fonctionnement immunitaire. Il semble que ces substances agissent comme des médiateurs d'interaction avec le système endocrinien et comme des modulateurs des fonctions de transmission des signaux nerveux. On leur reconnaît aussi un rôle ambigu neuroprotecteur/neurotoxique (en fonction des concentrations). Enfin, les cytokines pourraient également intervenir dans les processus mnésiques : la potentialisation à long terme induit, par exemple, une sécrétion d'interleukine 1B dans le SNC.

Les évènements de vie éprouvants, en tant que déclencheurs potentiels des maladies auto immunes, ont surtout été étudiés dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. On retrouve, chez certains patients, avant le déclenchement de la maladie, de tels évènements de vie éprouvants. La fréquence des états dépressifs dans les maladies auto-immunes, l'importance des dérèglements auto-immuns découverts dans le cadre des troubles d'humeur, pose la question des interférences, voire des déterminants communs à ces deux grandes classes d'affections.

Il existe aujourd'hui une littérature non négligeable montrant que le stress psychologique peut modifier la réponse immune. Au niveau clinique, on observe classiquement que le stress prolonge la durée d'une maladie infectieuse et lui donne une plus grande sévérité. Par suite, le traitement du stress semble devoir faire partie du traitement complet de la maladie. (Born W, 1991)

Il semble que le but du système immunitaire soit d'empêcher la pénétration des germes et d'inhiber les attaques quand les premières barrières de défense de l'organisme sont battues en brèche. Il s'agit essentiellement des barrières externes, c'est-à-dire la peau et les muqueuses, ce qui aboutit le plus souvent à une inflammation qui s'installe de manière aiguë.

Parmi les barrières susceptibles de défendre l'organisme, de manière naturelle, en faisant partie également des barrières physiques dont nous venons de parler, il faut citer : certaines cellules du sang circulant, le complément, les anticorps considérés comme naturels et les cytokines.

Les cellules du sang qui circulent à l'intérieur des vaisseaux de l'organisme possèdent différentes capacités, en particulier une qui porte le nom de phagocyte. Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont capables d'incorporer et de tuer les germes circulants. Il s'agit de cellules que les Anglo-saxons nomment natural killer (NK). Celles-ci, dans un premier temps, reconnaissent les cellules infectées par les virus et, dans un deuxième temps, se fixent sur ces cellules et les tuent en injectant l'intérieur de celles-ci des substances mortelles (Futerman A.D, 1994).

Le système immunitaire adaptatif intervient quand le système immunitaire naturel est dépassé. Autrement dit, quand le système immunitaire naturel, qui est composé des barrières physiques, des cellules du sang circulant, du complément, des anticorps naturels et des cytokines, n'est pas suffisant pour éliminer les germes dans l'organisme, le système immunitaire adaptatif, qui comprend les lymphocytes T et le lymphocytes B, ainsi que les substances élaborées par ces cellules, c'est-à-dire les anticorps, vont devoir s'adapter spécifiquement à l'infection qui menace l'organisme

Les organes lymphoïdes, tout comme les vaisseaux sanguins, reçoivent une innervation à prédominance sympathique. Il existe également des neurones innervant ces organes lymphoïdes qui sont de type adrénérergique et peptidique ; le neuropeptide retrouvé étant le neuropeptide Y. notons également la présence d'autres peptides en particulier au sein du parenchyme des structures lymphoïdes telles que les tachykinines, le CGRP ou VIP. Au niveau des lymphocytes T et B, de nombreuses études ont rapporté l'expression de récepteurs adrénérergiques de type b2. Au niveau des organes lymphoïdes, on peut admettre que l'innervation sympathique participe au contrôle du débit sanguin régional, mais peut aussi influencer l'activité des cellules lymphoïdes et par la même, exercer un rôle immuno modulateur. En ce qui concerne les liens entre système immunitaire et système cholinergique, il apparaît que les macrophages expriment des récepteurs à l'acétylcholine. Le médiateur, lorsqu'il est libéré, diminuerait la production de cytokines pro-inflammatoires, mais pas de l'interleukine IL-10 qui possède, elle, des propriétés anti-inflammatoires. Aussi, n'a-t-on pas évoqué dans ce cadre une voie cholinergique anti-inflammatoire. Des protocoles quasi-expérimentaux ont pu être construits grâce à la survenue d'évènements de vie particuliers au cours desquels l'on a étudié des paramètres immunitaires. Ces

évènements sont des stressseurs aigus (deuil, examens universitaires, annonce d'un diagnostic, etc.) ou des stressseurs chroniques. (Galanaud P, 2000)

Plusieurs auteurs ont observé une immunodépression après un deuil, parfois considéré comme un modèle de dépression, que cette immunodépression concerne les lymphocytes, la transformation mitogénique ou l'activité cytotoxique des cellules NK. Ces anomalies ne surviennent pas immédiatement, mais après un délai de plusieurs semaines et se normalisent dans l'année. La fonction immunitaire peut être même stimulée chez le mari anticipant le décès de sa femme. Ces phénomènes ont pu être interprétés comme l'expression du deuil, vécu ou encore à venir, avec une période critique de durée limitée où des anomalies immunitaires peuvent être observées. De nombreuses variables ne sont pas prises en compte par ces études : un sujet qui vit seul, outre une éventuelle réaction dépressive après la séparation, ne se comporte plus de la même manière par exemple prise de risques, consommation de tabac et d'alcool. (Herbert T et Cohen S, 1993)

Lors d'une rupture conjugale, Kiecolt-Glaser et al (1998) ont montré que les femmes récemment séparées différaient des femmes mariées pour des paramètres tant quantitatifs (nombre de lymphocytes CD4 ou de cellules NK) que fonctionnels (transformation mitogénique à la ConA ou à la PHA).

La passation d'un examen universitaire semble être précédée d'une diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et du taux d'IL-2 et suivie d'une diminution de la stimulation mitogénique à la ConA et à la PHA retardée de deux semaines. Glaser a confirmé l'immunodépression touchant l'activité cytotoxique des cellules NK et l'activité mitogénique en l'étendant à une baisse du nombre de cellules NK, de lymphocytes CD4 et CD8, des taux d'interférons ou de récepteurs à l'IL-2 ainsi que de la réponse proliférative spécifique au virus EBV (Epstein-Barr). Seuls des évènements de vie sortant de l'ordinaire aggravent l'évolution d'une infection HIV, parallèlement à une baisse de l'immunocompétence (NK, CD8+). Un facteur de stress majeur peut accélérer l'évolution d'une maladie somatique : ainsi, la progression d'une séropositivité vers la maladie peut-elle devenir quatre fois plus fréquente.

La compréhension des effets des cytokines sur le système nerveux a amené à s'interroger sur une expression constitutive de leurs récepteurs. Si l'humain a été très peu étudié sur ce plan, en revanche, quelques travaux conduits sur les rongeurs montrent une expression constitutive des

récepteurs de l'IL-1 (Ban E *et al.*, 1991 ; Cunningham E.T *et al.*, 1992), de ceux du TNF (Tchélingérian J.L *et al.*, 1995), de l'IL6 et du TGF β (Slotkin T.A *et al.*, 1997), principalement sur des neurones. Une expression de certains récepteurs par des cellules gliales, épendymaires ou endothéliales a également pu être décrite. Le registre des effets engendrés par l'activation de ces récepteurs est vaste. Pour ce qui concerne les neurones, des effets apparemment contradictoires ont été observés. Des effets toxiques de l'IL-1 et du TNF ont été décrits (Chao C.C *et al.*, 1995 ; Barone F.C *et al.*, 1997 ; De Bock F *et al.*, 1998) mais aussi des effets protecteurs ou modulateurs neutres pour leur survie (Zhao B et Schwartz J.P, 1998 ; Vitkovic L *et al.*, 1999). Le type d'approche, *in vivo* ou *in vitro*, les conditions expérimentales, l'état d'activation des cellules cibles semblent jouer un rôle déterminant sur la résultante protectrice ou toxique des effets combinés d'une ou plusieurs cytokines sur un type cellulaire. Il est intéressant de noter que les fonctions modulatrices des cytokines sur les activités proprement neuronales, neurotransmission, propagation de l'influx, ouvrent une perspective extrêmement riche sur un rôle crucial pour ces cytokines dans les régulations fines d'activités nerveuses physiologiques. Sur ce point, on peut déjà citer leur rôle dans la régulation des états fébriles et du sommeil, ainsi que dans la gestion du stress et e l'immunité.

Les études expérimentales effectuées chez l'animal montrent que l'exposition chronique et répétée, voire même unique, à certains stimuli psycho-sociaux, est susceptible d'induire une exagération durable (plusieurs semaines) des réponses neuro-endocriniennes autonomes et comportementales induites par le stress (phénomène de « sensibilisation au stress »). Un phénomène de sensibilisation comparable peut être observé en cas de stimulations immunes. L'injection d'une dose d'IL-1 induit, par exemple, une augmentation durable de la réponse de l'axe corticotrope à une seconde stimulation immune (sans modification de l'activité de base).

L'utilisation de paradigmes de stimulations combinées (immunes et non immunes) permet en outre d'établir le caractère croisé de ces phénomènes de sensibilisation. La présensibilisation par l'IL-1 accroît par exemple l'amplitude des réponses autonomes et corticotropes induites par les chocs électriques ou les stress de nouveauté (exposition à un néo-environnement). Elle augmente également la réponse de l'axe corticotrope au stress amphétaminique.

4-4 - Données épidémiologiques concernant l'état de stress post traumatique :

Cette partie dresse une synthèse des données épidémiologiques concernant les états de stress post-traumatiques.

Selon le type de traumatisme subi, la prévalence du PTSD varie de manière substantielle. Sont présentés, les résultats d'études relatives aux accidents, particulièrement les accidents de la route. Le 31 décembre 1994, un feu embrase la salle de bal d'un hôtel en Belgique, faisant 10 morts et 120 blessés ou brûlés. Vingt-six pour-cent des victimes présentent un PTSD sept à neuf mois plus tard (Maes *et al.*, 1998). La prévalence du PTSD chez les victimes de brûlures est variable : 23,3 % (El hamaoui Y *et al.*, 2002), 33,9 % (Fukunishi I, 1999). L'étude des répercussions psychologiques de la chute de trois ouvriers du bâtiment sur leurs collègues indique une prévalence de 26,8 % à un mois et 12,9 % à quatre mois de l'accident. Ces hommes présentent davantage de troubles anxieux, dépressifs, intellectuels et somatiques qu'un groupe contrôle (Hu BS *et al.*, 1999).

En décembre 1988, un avion de la Pan Am explose en vol lors de son passage au dessus de la ville de Lockerbie en Écosse, faisant 270 morts, dont 11 personnes au sol. Parmi des habitants de la ville, évalués dans un cadre médico-légal, 72,7 % ont présenté un PTSD au cours de l'année qui suivit la catastrophe (Brooks N *et al.*, 1992). La catastrophe du Ramstein en Allemagne en août 1988 faisait 70 morts, dont 67 parmi les spectateurs du meeting. Une étude sur 18 mois du personnel médical intervenu sur les lieux du drame signale une prévalence fluctuante du PTSD, témoignant peut-être d'un « effet anniversaire » : 7,5% à six mois, 12,1% à douze mois et 7,3 % à dix-huit mois, soit un taux de 13,5 % pour la période considérée (Epstein RS *et al.*, 1998). Parmi des rescapés d'une catastrophe ferroviaire au sud de Londres, 8,7 % présentent un PTSD dix à vingt-deux mois après l'accident, contre 7,9 % pour un groupe contrôle. La symptomatologie varie selon la proximité avec le point de collision entre les trains et selon la sévérité des blessures (Selley C *et al.*, 1997).

Si les accidents de la route ne constituent pas véritablement des événements hors du commun (Breslau N *et al.*, 1998), ils n'en sont pas moins brutaux, inattendus et sérieusement menaçants parfois pour l'intégrité physique des individus.

Parmi les survivants d'un accident de car (Hovens J.E *et al.*, 1998) et d'un carambolage (Maes M *et al.*, 1998) ayant respectivement causé la mort de sept et dix personnes, une prévalence du PTSD de 16-18 % est observée de six à neuf plus tard. Parmi des accidentés de la route, une prévalence

de 36,4 % est observée au cours des quatre mois suivants. Les rémissions partielles ou totales suivent la progression suivante : 16,7 % à trois mois, 50 % à sept mois et 66,7 % à un an. Ceux pour lesquels aucune forme de rémission n'est intervenue au cours des douze premiers mois présentent peu d'amélioration au cours des six mois suivants (Blanchard E.B *et al.*, 1996), ce qui suggère une stagnation dans la pathologie pour un tiers des victimes, **avec** une prévalence identique à un an, Koren D *et al.*, (1999) indique que l'intensité de la symptomatologie traumatique lors de la première semaine est un meilleur indice de prédiction du PTSD que ne le sont les modalités liées à l'accident (e.g. sévérité des blessures; conducteur/passager).

Ehlers A *et al.*, (1998) recueillent une prévalence sensiblement plus faible : 23,1% à trois mois et 16,5% à un an, et associent le PTSD chronique à des problèmes médicaux persistants ou un litige juridique. Signalant une prévalence à 11% du PTSD, une étude prospective à trois ans désigne l'interprétation négative des intrusions, la rumination, l'évitement de la pensée et l'anxiété comme d'importants facteurs prédictifs de la chronicité du PTSD, tout comme les problèmes de santé ou financiers persistants (Mayou R.A *et al.*, 2002).

Un trouble additionnel d'ordre affectif ou anxieux est observé chez 67 % des sujets présentant un PTSD, contre seulement 18 % des sujets qui en sont exempts (Koren D *et al.*, 1999).

Les enfants et les adolescents impliqués dans des accidents de la circulation sont affectés dans des proportions similaires : 34,5 % (55 % chez les filles et 19 % chez les garçons) de PTSD à trois mois (Stallard P *et al.*, 1998) et 25,5 % à douze mois (De Vries A.P.J *et al.*, 1999). Tandis que la sévérité des blessures semble ne jouer aucun rôle sur la prévalence du PTSD (De Vries A.P.J *et al.*, 1999 ; Mac Dermott B *et al.*, 2000), la perception par l'enfant d'une menace vitale en accentue la fréquence (Stallard P *et al.*, 1998 ; Mac Dermott B *et al.*, 2000). L'étude conjointe des répercussions psychologiques de l'accident sur les parents signale un taux de PTSD de l'ordre de 15 à 20 % (De Vries A.P.J *et al.*, 1999 ; Mac Dermott B *et al.*, 2000), les mères étant davantage affectées que les pères : 35 % vs 17 % (Murphy S.A *et al.*, 1999).

Selon leur ancienneté, ces études utilisent les critères diagnostiques du DSM-III, III-R ou IV. L'évolution dont témoignent ces critères n'est pas sans créer quelques problèmes puisque leur utilisation conjointe pour évaluer la prévalence du PTSD sur un même groupe d'individus ne donne pas nécessairement les mêmes résultats. Parmi des victimes d'accidents de la route, par exemple, 39,2 % présentent un PTSD selon les critères du DSM-III-R contre seulement 34,8 % selon les critères du DSM-IV (Blanchard E.B *et al.*, 1995).

Parmi les victimes d'une fusillade dans une école élémentaire, la prévalence varie de 16 % à 24 % chez les adultes et de 27 % à 61 % chez les enfants (Schwarz N *et al.*, 1991). Malgré une comparaison qui semble délicate entre les données épidémiologiques, on peut retenir certaines constantes. Bien qu'elle varie considérablement selon le type de traumatisme subi, la prévalence du PTSD est substantielle parmi les victimes. L'affection perdure souvent durant plusieurs années et s'accompagne presque toujours de troubles psychiatriques additionnels et de dysfonctionnements contraignants ou invalidants dans les sphères familiale, sociale et professionnelle. Toutes les victimes ne développent pas un PTSD à la suite d'une exposition traumatique, quelle qu'elle soit. En outre, les études longitudinales rendent compte d'une vitesse différenciée de récupération entre les sujets. Des facteurs de risque et de protection, liés aux caractéristiques personnelles et situationnelles, permettent d'éclairer ces disparités.

4-5 - Critères diagnostiques d'un état de stress post-traumatique :

Selon le DSM IV les critères diagnostiques d'un état de stress post-traumatiques sont les suivants :

Quiconque est exposé à un évènement d'une telle intensité peut développer des symptômes caractéristiques qui comprennent : le fait de revivre l'évènement en pensée de manière persistante ; l'évitement des situations qui rappellent l'évènement avec un émoussement des réactions générales (engourdissement, anesthésie émotionnelle), et une hyperactivité. Ces symptômes sont décrits plus en détail dans ce qui suit. Bien que certaines variables personnelles (par exemple, expériences durant l'enfance, traits de personnalité, troubles mentaux préexistants, etc.) peuvent augmenter la probabilité de développer un stress post-traumatique, il semble que le facteur le plus déterminant soit la gravité de l'évènement vécu. Ainsi, il peut se développer chez des personnes ne présentant aucune caractéristique prédisposante, surtout si le stress a été important. Selon certaines études, 8 à 10% de la population souffrirait à un moment ou à un autre de leur vie, d'un état de stress post-traumatique dont les critères sont les suivants :

A/ la personne a été exposée à un évènement traumatique au cours duquel les deux critères suivants étaient présents :

1. la personne a été exposée, témoin ou confrontée à un ou des évènements qui ont impliqué la mort ou menace de mort, ou de blessures graves ou une menace à son intégrité physique ou à celle d'autrui ;
2. la réaction de la personne impliquait une peur intense, de la détresse ou de l'horreur.

B/ L'évènement traumatique est revécu de manière persistante, d'une ou plusieurs des façons suivantes :

1. souvenirs répétitifs et envahissants de l'évènement incluant des images, pensées, perceptions ;
2. rêves répétitifs et pénibles de l'évènement ;
3. impression ou agissement soudain comme si l'évènement traumatique se reproduisait ;
4. intense détresse psychologique lors de l'exposition à des stimuli internes ou externes ressemblant à un aspect du traumatisme ou symbolisant celui-ci ;
5. réactivité physiologique lors de l'exposition à des stimuli internes ou externes ressemblant à un aspect du traumatisme ou le symbolisant.

C/ Évitement persistant des stimuli associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (non présent avant le trauma) qui s'expriment par trois ou plus des symptômes suivants :

1. efforts pour éviter les pensées, sentiments ou conversations associés au traumatisme ;
2. efforts pour éviter les activités, endroits ou gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme ;
3. incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme ;
4. réduction nette de l'intérêt ou de la participation pour des activités de valeur significative ;
5. sentiment de détachement ou de devenir étranger par rapport aux autres ;
6. restriction des affects (ex. : Incapacité de ressentir des sentiments amoureux) ;
7. sentiment que l'avenir est « bouché », que sa vie ne pourra plus se dérouler normalement.

D/ la personne présente deux ou plusieurs symptômes persistants traduisant une hyperactivité neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) :

1. difficultés à s'endormir ou sommeil interrompu ;
2. irritabilité ou accès de colère ;
3. difficultés de concentration ;
4. hypervigilance ;
5. réaction de sursaut exagérée.

E/ les symptômes B, C et D sont présents durant au moins un mois.

F/ le problème entraîne une détresse cliniquement significative ou un dysfonctionnement au niveau social, professionnel ou dans un autre domaine de fonctionnement important.

Conclusion

5 - CONCLUSION:

Les accidents de la route sont devenus un spectre qui préoccupe tant les responsables et les gouvernements à cause des drames et des dommages immenses qu'ils occasionnent à la société.

C'est pourquoi ces derniers s'emploient à en réduire l'ampleur, et en atténuer les conséquences néfastes vu le nombre sans cesse croissant des victimes de cette hécatombe.

L'étude menée au cours de cette thèse sur les rescapés de ces accidents indique des troubles physiologiques et cognitifs pouvant entraîner des pathologies et surtout l'installation d'un état de stress post traumatique(ESPT).

Ainsi, nos résultats conclus en une atteinte du métabolisme glucidique, lipidique avec une hyperglycémie, des niveaux bas de cholestérol et triglycérides, et une baisse significative des niveaux de cortisol et de testostérone.

Les valeurs de la TSH et de la T3 indiquent une perturbation de la fonction thyroïdienne.

Il est enfin important de signaler une immunosuppression enregistrée qui augure d'une déficience de la riposte adaptative des individus traumatisés.

Les paramètres investis au cours de ce travail de thèse convergent vers la possibilité de l'installation progressive d'un désordre cognitif et neurobiologique qui caractérise un PTSD.

A ce sujet la prise en charge doit s'orienter au-delà des considérations cliniques vers des appoints psychologiques.

Néanmoins, il serait judicieux d'étudier la riposte de l'axe corticotrope notamment après un test d'inhibition qui serait capable de nous orienter vers l'implication de certaines régions cérébrales

(Hippocampe et Amygdale).

L'immunité doit être appréciée par des niveaux de cytokines cérébrales et leurs niveaux circulants.

Enfin, l'étude doit porter sur une cohorte plus importante et sur une période plus conséquente avec une appréciation de l'état de stress post traumatique selon les recommandations internationales (DSM V).

Références
Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aron D.C ., Tyrell J.B ., 1994.** Glucocorticoids and adrenal androgen in Greensoan F.S., Baxter J.D. (Eds.). Basic and clinical endocrinology. 4ème édition. Appleton and Lounge. USA. 307-309.
- Agid O., Lerer B., 2003.**Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* Mar. 6 (1): 41-49.
- Alishuleur L.L., Bauer M ., Frye M.A., 2001.** Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant responses? A review and meta-analysis of the literature. *Am. J. Psychiatry.* Oct: 158(10): 1617-22.
- Askvaag J ., 1978 in Michael S ., Bahrke C.E., Yesalis J.E., Wright D., 1990.** Effets psychologiques et comportementaux des niveaux endogènes de testostérone. *La médecine du sport.* Edition 10. Volume 5, 303-307.
- Ban E., Milon G., Prudhomme N., Fillion G., Haour F ., 1991.** Receptors for interleukin-1 (α and β) in mouse brain: Mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience.* Vol. 43 (1) : 21-30.
- Barone F.C., Arvin B., White R.F., Miller A., Webb C.L., Willette R.N., Lysko P.G., Feuerstein G.Z., 1997.** Tumor Necrosis Factor- A Mediator of Focal Ischemic Brain Injury. *Stroke.* Vol. 28 : 1233-1244.
- Beard G.M., 1869.** Neurasthenia, or nervous exhaustion », *The Boston Medical and Surgical Journal*, p. 217–221.
- Benton D., 1986.** Adrenal hormone production as indices of occupational stress in Galc et Christie B(eds). *Psychophysiology and electronic workplace.* p :275-291. Chicheste: J.Wiley.
- Berger R.E.,1990.** Actue epididymitis. Sexually transmitted diseases. Ed. Holmes Kk, Mardh P-A, Sparling PF,New York: Mc Graw-Hill.Inc;p: 641-651.
- Bernstein M., 2010.** Le stress post-traumatique après accident de la route: prévalence et analyse des facteurs diagnostiques. Thèse de Doctorat en Médecine. Paris :Université Paris Diderot;; 72p.
- Bläker F., 1984.** Defektimmunopathien. *Internist (Berl)*; 25: 21-7.
- Blanchard E.B., Hickling E.J., Barton K.A., Taylor A.E., Jones-Alexander J., 1996.** One-year prospective follow-up of motor vehicle accident victims. *Behav. Res. Ther.*, 34(10), 775-786 .

- Blanchard E.B., Buckley T.C., Hickling E.J., Taylor A.E., 1998.** Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: is the correlation an illusion? *J.Anxiety.Disord.* Jan-Feb;12(1):21-37.
- Born W., 1991.** Possible links between immun system and stress response : the role of gamma delta T lymphocytes *Semin. Immunol*;3 :43-8
- Bouillier S., 2005.** Les interactions entre le stress et la réponse immunitaire. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 22, 77-80.
- Bradley C., 1982.** Psychophysiological aspects of the management of diabetes mellitus. *Int J Ment Health*, 11: 117-132.
- Bradley C., 1982.** Psychophysiological aspects of the management of diabetes mellitus. *Int J Ment Health*, 11: 117-132.
- Brandon D., Isabelle L.M., Samuels M.H., Kendall J.W., Loriaux D.L., 1999.** Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Steroids* 64, *Elsevier Science Inc.*; p372-378.
- Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., 1995.** MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am.J.Psychiatry*.152(7):973-81.
- Breslau N., Kessler R., Chilcoat H., Schultz L., Davis G., Andreski P., 1998.** Trauma and posttraumatic stress disorder in the community. The 1996 Detroit area survey of trauma. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55, 626-63.
- Brooks N., Mckinlay W., 1992.** Mental health consequences of the Lockerbie disaster. *J. Traum. Stress*, 5(4), 527-543 .
- Bunevicius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R., Prange R.J Jr., 1999.** Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med*;340:424-429.
- Burgess A.W., Holmström L.L., 1974.** "Rape Trauma Syndrome". *Am J Psychiatry* 131 (9): 981-986.
- Cannon W.B., 1914.** The emergency function of the adrenal medulla.in pain and the major emotion.*Ann J Physiol*; 13.
- Carter E.A., 1998.** Insulin resistance in burns and trauma. *Nutrition reviews* II . S 170-176.
- Carter W.R., Herman J., Stokes K., Cox D.J., 1987.** Promotion of diabetes onset by stress BB rat. *Diabetologie*,30: 674-675.

- Centre national de prévention et de sécurité routières ., 2009.** Étude analytique sur les accidents de la route en Algérie, Alger, Éditions CNPSR. ;p :20-26.
- Chambrier C., Laville M., Rhzynal Berrada K., Odeon M., Bouletreau., Beylot M., 2000.** Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin S.(colch)*. 99,321-328.
- Chao C.C., Hu S.X., Ehrlich L., Peterson P.K.,, 1995.** Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α Synergistically Mediate Neurotoxicity: Involvement of Nitric Oxide and of N-Methyl-D-aspartate Receptors. *Brain, Behaviour and Immunity*. Vol. 9 (4) : 355-365.
- Collu R., Gibb W., Ducharme J.R., 2006.** Rôle des catécholamines dans l'effet inhibiteur de l'immobilisation du stress sur la sécrétion de la testostérone chez les rats. *Journal of Andocrinology*. Volume 10, numéro 3 :210-213.
- Cooke R.G., Joffe R.T., Levitt A.J., 1992.** T3 augmentation of antidepressant treatment in T4 replaced thyroid patients. *J. Clin. Psychiatry*. 53 (1): 16-18.
- Coulon V., 2001.** Régulation intragénique de la transcription de c-fos: blocage de l'élongation et promoteur alterne. Université de Montpellier II. Science et technique du Languedoc UFR Sciences. 273, 959–963
- Crocq L., 1997.** Medical-psychological assistance. The emergency system. *Soins Psychiatr.Feb(188):5-6*.
- Cunningham E.T.Jr., Wada E., Carter D.B., Tracey D.E., Battey J.F., De Souza E.B., 1992.** In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary, and adrenal gland of the mouse. *Journal of Neuroscience*. Vol. 12 : 1101-1114.
- Cuthbertson W., 1942 in Hill A.G., Wilmore D.W., 1996.** the history of metabolic reponse to injury. In : Revhang A ed *Actue catabolic state*. Berlin Heidelberg : Springer Varlag., ., 5-14.
- Da Costa J.M., 1871.** On irritable heart: a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *Am. J. Med. Sci*; 121: 17-52.
- Dagnélie P., 2009.** Statistiques théorique et appliquée. Edition : Unité De Boeck et Larcier, 734 p.
- Dalibor K., Buljan D., Martinac M., 2004.** Concentrations en lipides dans le sérum des vétérans croates avec le trouble post traumatique. *Journal of Korean Medical Science*. 431-436.
- Dantzer R., 1991.** Stress and disease: a psychobiological perspective. *Am Behard. Med* 13: 205-210.

- De Bock F., Derijard B., Dornand J., Bockaert J., Rondouin G., 1998.** The neuronal death induced by endotoxic shock but not that induced by excitatory amino acids requires TNF- α . *European Journal of Neuroscience*. Vol. 10 (10) : 3107–3114.
- De Mendonca Lima C.A ., Vandel S., Bonin B., Bertschy G., Bizouard P., 1996.** Thyroid function in depressed patients. *Encephale*. Mar-Apr: 22(2): 85-94.
- De Mey-Guillard C., Yao S.N., Cottraux J., Martin R., 2005.** Post-traumatic stress disorder in an anxiety disorder unit and in a victims support association. *Encephale*. Jan-Feb;31(1 Pt 1):76-81.
- De Vries A.P.J., Kassam-Adams N., Cnaan A., Sherman-Slate E.,Gallagher P.R, Winston F.K., 1999.** Looking beyond the physical injury : posttraumatic stress disorder in children and parents after pediatric traffic injury. *Pediatrics*, 104(6), 1293-1298.
- Devos P., Preiser J.C., 2002.** Développements récents pour la prise en charge de la glycémie du patient de soins intensifs. *Revue médicale Suisse*. Numéro 2414 ; 533-51
- DSM IV American Psychiatric Association., 1996.** Manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux. Traduction française. Paris. Masson, p1056.
- Dutour A., Boiteau V., Dadoun F., Feissel A., Atalan C., Olive C., 1996.** Hormonal reponse to stress in brittle diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 6: 525-543.
- Ehlers A., Mayou R.A., Bryant B., 1998.** Psychological predictors of chronic posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(3), 508-519.
- El hamaoui Y., Yaalaoui S., Chihabeddine K., Boukind E., Moussaoui D., 2002 .** Post-traumatic stress disorder in burned patients. *Burns*, 28, 647-650 .
- Epstein R.S., Fullerton C.S., Ursano R.J., 1998.** Posttraumatic stress disorder following an air disaster : a prospective study. *Am. J. Psychiatry*, 155(7), 934-938.
- Fauvel P., 2003.** Stress hypertension artérielle et risque CV. Institut du stress et de la tension ; 34 : 856-862..
- Fedman Z., Contant C.F., Pahwa R., Goodman J.C., Robertson C.S., Narayau R.K., 1993.** The relationship between hormonal mediators and systemic hyper-metabolism after severe head injury. *J Trauma*; 7: 235-44.
- Fortier C., 2005.** The great history of neuroendocrinology. *Pub Med*, 21, 5: 551-555.
- Freud S., Charcot J.M., 1893.** In Standard ed of complete physiological Works press. London; 3:19.

- Friedman S, Villa G, Timsit J, Boitard C, Mouren Simeoni M C.,1999.** Troubles des conduites alimentaires et équilibre métabolique dans une population de jeunes adultes diabétiques insulino-dépendants. *Med Psychol*, 195: 282-285.
- Fukunishi I., 1999 .**Relationship of cosmetic disfigurement to the severity of post traumatic stress disorder in burn injury or digital amputation. *Psychother. Psychosom.*,68, 82-86 .
- Futterman A.D., 1994.** Immunological and physiological changes associated with induced positive and negative mood. *Psychosom Med.* Vol. 56 (6) : 499-511.
- Galanaud P., 2000.** Introduction sur le système immunitaire. *Stress et immunité* ; 28-30.
- Galinowski A, Lôo H., 2003.** Biologie du stress. *Annales Médico- psychologiques*, 161: 797-803.
- Gerich J.E., 1993.** Control of glycemia. *Baillères Clin Endocrinol.* Metab.7 : 551-86.
- Golier J., Yehuda R., 2000.** Neuro-endocrine alteration and memory related impairments in P.T.S.D. *Devel Psychopath.*: 857-869.
- Gordon D., Fisher S.G., Sample C.G., 1994.** Psychological factors and their relationship to diabetes control. *Diab.Med*, 11 : 578-582.
- Handelsman R., 2000 in Yehuda R., Ren-Kui Y., Monte S., Buchsbaum J.A., Colier A., 2005.** Alterations in cortisol negative feed-back inhibition as examined using the ACTH response to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*.447-451.
- Haour F, Crumeyrolle Arias M., 2003.** In Thurin J.M., Bauman N. *Stress, pathologie et immunité.* Médecine-Sciences Flammarion, p287.
- Herbert T., Cohen S., 1993.** Stress and immunity a meta analytic review. *Psychol. Med*; 53: 364-79.
- Hinkle L.E., Wolf S., 1952.** Importance of life stress in course and management of diabetes mellitus. *JAMA*, 148: 513-520.
- Hjemdahl P., 1988.** Plasma Catecholamines as Markers for Sympatho-Adrenal Activity in Human Primary Hypertension. *Acta Physio. Scand.* Vol. 11: 1- 54.
- Hoën S., Asehnoune K., Brailly-Tabard S., Mazoit J.X., Benhamou D., Moine P., Edouard A.R., 2002.** Réponse cortisolienne à la stimulation corticotrope chez les patients polytraumatisés: influence du choc hémorragique. *Anesthesiology*; 97: 807-813.

- Hovens J.E., Van de Weerd M., 1998.** Posttraumatic stress disorder in debriefed survivors of a bus accident. *Psychological Reports*, 82, 1075-1081.
- Howell O.W., Scharfman H.E., Herzog H., Sundstrom L.E., Beck-Sickinger A., Gray W. P., 2003.** Neuropeptide Y is neuroproliferative for post natal hippocampal precursor cells. *Journal of neurochemistry* 863, pp. 646-659.
- Hu B.S., Liang Y.X., Hu X.Y., Long Y., Ge L.N., 1999.** Anxiety symptoms of posttraumatic stress disorder after work accident among construction workers. *Homeostasis*, 39(5), 203-208.
- Husm H., Termeer E., Mathe A.A., Bolwing T.G., Ellenbroek B.A., 2002.** Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology* 426, pp 798-806.
- Jacobs N., Van Denmark P.J., 1975.** Arch. Biochimie Biophysique (1960) 88. 250-255.
- Jacobson A.M., 1993.** Depression and diabetes. *Diabetes Care*, 16, 1621-1623.
- Kiecolt-Glaser R., Cacioppo J.T., Malarkey W.B., 1998.** Marital Stress: immunologic, neuroendocrine and autonomic correlates, *Ann. New York Acad. Sciences*; 840: 656-663.
- Koren D., Arnon I., Klein E., 1999.** Acute stress response and posttraumatic stress disorder in traffic accident victims : a one-year prospective follow-up study. *Am. J.Psychiatry*, 156(3), 367-373.
- Kovacs M., Goldston D., Obrovsky D.S, Bonar L.K., 1997.**Psychiatric Disorders in youths with IDDM: Rates and Risk factors. *Diabetes care*,20,1: 36-43.
- Krediet C.T.P., Wieling W., 2008.** Edward P. Sharpey-Schafer was right: Evidence for systemic vasodilatation as a mechanism of hypotension in cough syncope. *Europace* 10 (4): 486–488
- Kreuz L., Rose R., Jennings J., 1972.** Suppression of plasma testosterone levels and psychological stress. *Archives of General Psychiatry* 26:479–82.
- Laflamme L., Diderichsen F., 2000.** Social differences in traf-fic injury risks in childhood and youth: a literature review and research agenda. *Injury Prevention*, 6:293–298.
- Lang C.H., Doberscu C., 1991.** Gram negative infection increase non insulin mediated glucose disposal. *Endocrinology*. 128, 645-653.

- Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., Von Mühlen D., 2000.** Hysterectomy, Oophorectomy, and Endogenous Sex Hormone Levels in Older Women: The Rancho Bernardo Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 85 (2) : 645-651.
- Le Doux J ., 2000.** Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience* 23, p 155-184.
- Ledoux J., 2003.** Neurobiologie de la personnalité . (The Synaptic Self), Paris, Odile Jacob; p:35-39.
- Lincoln G, 1999.** Effet of testosterone. *Medical research.Science*.Unit; 21-23.
- Liverman C.S., Cui L., Yong C., Choudhuri R., Klein R.M., Welch K.M.A., Berman N.E.J., 2004.** Response of the brain to oligemia: gene expression, c-Fos, and Nrf2 localization. *Molecular Brain Research*. Vol. 126 (1) : 57-66.
- López-Calderón A., Ariznavarreta C., González-Quijano M.I., Tresguerres J.A.F., Calderón M.D., 2003.** Stress induced changes in testisfunction. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 40 (1-3) : 473-479.
- Maes M., Delmeire L., Schotte C., Janca A., Creten T., Mylle J., 1998.** Epidemiologic and phenomenological aspect of post-traumatic stress disorder : DSM-III-R diagnosis and diagnostic criteria not validated. *Psychiatry Research*, 81, 179-193.
- Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Dauman R.S., 2000.** Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of neuroscience* 2024, p 9104-9110.
- Mayou R.A., Ehlers A., Bryant B., 2002.** Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents : 3-years follow-up of a prospective longitudinal study. *Behaviour Research and Therapy*, 40, 665-675 .
- Mc Dermott B., Cvitanovich A., 2000.** Posttraumatic stress disorder and emotional problems in children following motor vehicle accidents : an extended case series. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 446-452.
- Mitsuri K., Ryutarou K., Hirochi O., Tomokazu K., Akira H., Yoshifumi K., 2005.** Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 29 : 77-81.
- Mjaaland M., 1996.** Substrate handling in the stress induce catabolic state. Where is the challenge? In : Revhang A ed Actue catabolic state. *Berlin Heidelberg: Springer Verlag*; 15-21.
- Morville M., 1979 in Michael S., Bahrke C.E, Yesalis J.E, Wright D., 1990.** Effets psychologiques et comportementaux des niveaux endogens de testosterone. *La medecine du sport*. Edition 10. Volume 5, 303-307.

- Murphy S.A., Braun T., Tillery L., Cain K.C., Johnson L.C., Beaton., 1999.** PTSD among bereaved parents following the violent deaths of their 12- to 28-yearold children : a longitudinal prospective analysis. *J. Traum. Stress*, 12(2), 273-291.
- Murray C.J.L., Lopez A.D., 1996.** The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston, MA, Harvard School of Public Health, p: 13-16.
- Myers A.B.R., 1870.** On the etiology and prevalence of diseases of the heart among soldiers. John Churchill& Sons; London,p: 173-177.
- Nantulya V.M., Reich M.R., 2002.** The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *British Medical Journal*, 324:1139–1141.
- Norris F.H., 1992.** Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups. *J Consult Clin Psychol*. Jun;60(3):409-18.
- Oppenheim H., 1889.** Les réactions psychiatriques au stress in Lalondre P., 1980. *Psychiatrie et Clinique approche contemporaine*, p 143-173.
- Organisation mondiale de la santé., 2009.** *Il est temps d'agir*, rapport de situation sur la sécurité routière, Genève, Éditions de l'OMS ; p122.
- Qiu Y., Peng Y., Wang J., 1996.** Immunoregulatory role of neurotransmitters. *Advances in Neuroimmunology*. Vol. 6 (3) : 223-231.
- Rack S.K., Makela E.H., 2000.** Hypothyroidism and depression : A therapeutic challenge. *Ann. Pharmacother*. 34 (10) : 1142-5.
- Revillard J.P., 1995.** Immunologie. Ed De Boeck Université , vol 1 :28-32.
- Reynaud M., 1999.** Reflexions autour de la physiopathologie de la depression et du PTSD. Ed Albin Michel. Paris.
- Robinson N., Fuller J.H., 1985.** Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. *J Psychosom Res*, 29 ; 583-591.
- Robinson N., Lloyd C., Fuller J.H, Yatemau N., 1988.** Psychosocial factors and the onset of type 1 diabetes. *Diadetic.Med*, 6 : 53-58.
- Ross E. M., 1993.** Cholestérol du plasma et symptômes dépressifs chez les hommes. *Nature* 362 : 801-809.
- Routier A., 1991.** Le stress, Rappel du concept. *Archives de Maladies Professionnelles* 52:254.

- Runnebaum B., Rabe T., 1994.** Gynakologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin Springer Verlag. *Baud 1*: 36-38, 70, 116 *Baud 1*: 39-40, 520-521, 593-594, 422-423.I.S.B.N.3540-57.
- Saint Girons B.,2011 .** « Traumatisme », Encyclopédie Universalis , [<http://www.universalis-edu.com.scdbases.uhb.fr/encyclopedie/traumatisme/>].
- Salmona M., 2010.** Les conséquences psychotraumatiques des violences: mécanismes neurobiologiques.Paris: L'Harmattan .
- Sauvagnat F, 2007.**Le trauma psychique, *Revue psychologie clinique*, p8.
- Sauvagnat F., 2008.** De la poussée d'adrénaline au syndrome d'adaptation (stress) : à la recherche d'un corrélat physiologique du trauma. *Revue de psychologie clinique*, p189.
- Schumeyer S., 1984 in Michael S., Bahrke C.E., Yesalis J.E., Wright D., 1990.** Effets psychologiques et comportementaux des niveaux endogènes de testostérone. La médecine du sport. Edition 10. Volume 5, 303-307.
- Schwarz, N., Bless H., Strack F., Klumpp G., Rittenauer-Schatka H., Simons A., 1991.** Ease of Retrieval as Information: Another Look at the Availability Heuristic. *Journal of Personality and Social Psychology*, 61 (2), 195-202.
- Selley C., King E., Peveler R., Osola K., Martin N., Thompson C., 1997.** Post-traumatic stress disorder symptoms and the Clapham rail accident. *Brit. J. Psychiatry*, 171, 478-482.
- Selye H., 1936.** A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 32:138-139.
- Selye H., 1950.** The physiology and pathology of exposure to stress: a treatise on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. *Acta. Inc. Medical* 47:36-38.
- Selye, H.,1956.** The stress of life. New York, NY: McGraw-Hill.:123-33.
- Selye H., 1982.** « la nature du stress » in la la revue psychologique clinique, l'harmattan, traduction par F Sauvagnat, 2008, p :201-215.
- Sharpey-Schaffer E., 2006.** In Sykes A.H. "Edward Schafer (1850-1935) and artificial respiration". *Journal of medical biography* 14 (3): 155–62.
- Slotkin T.A., Wang X.F., Symonds H.S., Seidler F.J., 1997.** Expression of mRNAs coding for the transforming growth factor-[beta] receptors in brain regions of euthyroid and hypothyroid neonatal rats and in adult brain. *Developmental Brain Research* Vol. 99 (1, 17) : 61-65.
- Spieker L.E., Hürlimann D., Ruschitzka F., Corti R., Enseleit F., Shaw S., Hayoz D., Deanfield J.E., Lüscher T.F., Noll G., 2002.** Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction via Endothelin-A Receptors. *Circulation*. Vol. 105 : 2817-2820.

- Stallard P., Velleman R., Baldwin S., 1998.** Prospective study of post-traumatic stress disorder in children involved in road traffic accidents. *BMJ*, 317, 1619-1623.
- Struyf A., Pison G., Rousseeuw P.J., 1998.** Epidemiologic and phenomenological aspect of post-traumatic stress disorder : DSM-III-R diagnosis and diagnostic criteria not validated. *Psychiatry Research*, 81, 179-193.
- Surwit R.S., Schneider M.S., Feinglos M.N., 1992.** Stress and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* ; 15,10 :1413-1422.
- Takamine J in Yamashima T., 2003.** Jokichi Takamine (1854-1922), the samurai chemist, and his work on adrenalin , *J Med Biogr*, vol. 11, n° 2., p. 95–102
- Tchélingérian J.L., Monge M., Le Saux F., Zalc B., Jacque C., 1995.** Differential Oligodendroglial Expression of the Tumor Necrosis Factor Receptors In Vivo and In Vitro. *Journal of Neurochemistry*. Vol. 65 (5) : 2377–2380.
- Therlund M.G., Dahlquist G., Hansson K., Ivarsson S.A., 1995.** Psychological stress and the onset of IDDM in children. A case control study. *Diabetes care*, 18, 10 : 1323-1329.
- Thomas L., 1992.** Determination of cholesterol in blood using cholesterol oxydase. *Cli. Biochimie. Lab. Diag.* 4ème ed.
- Thurin J .M., 2003.** Le stress pathologie et immunité. *Med Science. Flammarion* ; 25-33.
- Thurin J.M., 2008.** « Trauma stress, psychanalyse et neuroscience » in la revue psychologue clinique, l’Harmatan, 217-223.
- Trinder P., 1969.** Determination of glucose in blood, using glucose oxydase with an alternative oxygen acceptor. *Cli.Bioch*: 6-24.
- Van der Kolk B.A., Mc Farlane A., Weisaeth L., 1996.** « trauma and memory » In traumatic stress : the effets of overwhelming experience on mind, body and society,p 3-23,297-302. New York : Guilford press.
- Vermeulen A., Kaufman J.M., 1995.** Ageing of the Hypothalamo-Pituitary- Testicular Axis in Men. *Horm. Res.* Vol. 43 : 25-28.
- Vialletes B., Ozanon J.P., Kaplansky S., Farnarier C., Sauvaget E., Lassman-vague V., Vague P., 1989.** Stress antecedents and immune status in recently diagnose type 1(insulin-dependent). *Diabetes mellitus. Diabetes Metab*, 15: 45-50.
- Vila G., Bertrand C., 2003.** Accueil et suivi en victimologie pédiatrique à partir d’une observation. *Journal international de victimologie* (3): 1-3.
- Vila G., 2003.** Aide d’urgence au soutien psychologique dans une classe lorsqu’un événement grave intervient. *Archives de pédiatrie*(10): 742-747.

- Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C., 1999.** “Inflammatory” Cytokines Neuromodulators in Normal Brain? *Journal of Neurochemistry*. Vol. 74 (2) : 457–471.
- Wheeler M.H., Lazarus J.H., 1994.** Disease of the thyroid. Londres, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: *Chapman an Hall Medical*: 107-115.
- Xu B., 2001.** Importance of beta-adrenergic receptors in immune regulation : a limit between neuro endocrine and immune system. *Med. Hypothesis*; 56(3): 273-6.
- Yehuda R., Boisseneaud D., Lowy M.T., Gillel E.L., 1975.** Dose reponse changes in plasma and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*; 52: 583-593.
- Yehuda R., Golier J.A., Kanfman S., Tischler L., Grossman R., Brand S.R., Harvey P.D., 2006.** Longitudinal assesment of cognitive performance in holocaust survivors and without PTSD. *Biological Psychiatry*; 60(7): 714-721.
- Yehuda R., Yang R.K., Buchsbaun M.S., Golier J.A., 2005.** Alterations in cortisol negative feedback inhibition as examined using the ACTH reponse to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 31(4):447-51.
- Young V.R., Marchini J.S., 1990.** Mechanisms and nutritional significance of metabolic reponses to altered of protein and amino acids, with reference to nutritional adaptation in humans; *Pub Med* 51: 270-89.
- Yuhaz Y., Shulman L., Weizman A., Kaminsky E., Vanichkin A., Ashkenazi S., 1999.** Involvement of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-1 β in Enhancement of Pentylenetetrazole-Induced Seizures Caused by Shigella dysenteriae. *Infection and Immunity*. Vol. 67 (3) : 1455-1460.
- Zhao B., Schwartz J.P., 1998.** Involvement of cytokines in normal CNS development and neurological diseases: Recent progress and perspectives. *Journal of Neuroscience Research*. Vol. 52 (1) : 7–16.

Annexes

Tableau 7 : Evolution du classement des AVCI pour les 10 principales causes du fardeau mondial des maladies.

	1990		2020
Rang	Maladie ou traumatisme	Rang	Maladie ou traumatisme
1	Infections des voies respiratoires inférieures	1	Cardiopathie ischémique
2	Maladies diarrhéiques	2	Dépression unipolaire majeure
3	Affections périnatales	3	Accidents de la route
4	Dépression unipolaire majeure	4	Maladies cérébrovasculaires
5	Cardiopathie ischémique	5	Bronchopneumopathie obstructive chronique
6	Maladies cérébrovasculaires	6	Infections des voies respiratoires inférieures
7	Tuberculose	7	Tuberculose
8	Rougeole	8	Guerre
9	Accidents de la circulation	9	Maladies diarrhéiques
10	Anomalies congénitales	10	VIH

AVCI : Années de vie corrigées de l'incapacité. Une évaluation du déficit de santé qui tient compte à la fois du nombre d'années perdues à cause d'une mort prématurée et de la perte de santé découlant d'un handicap

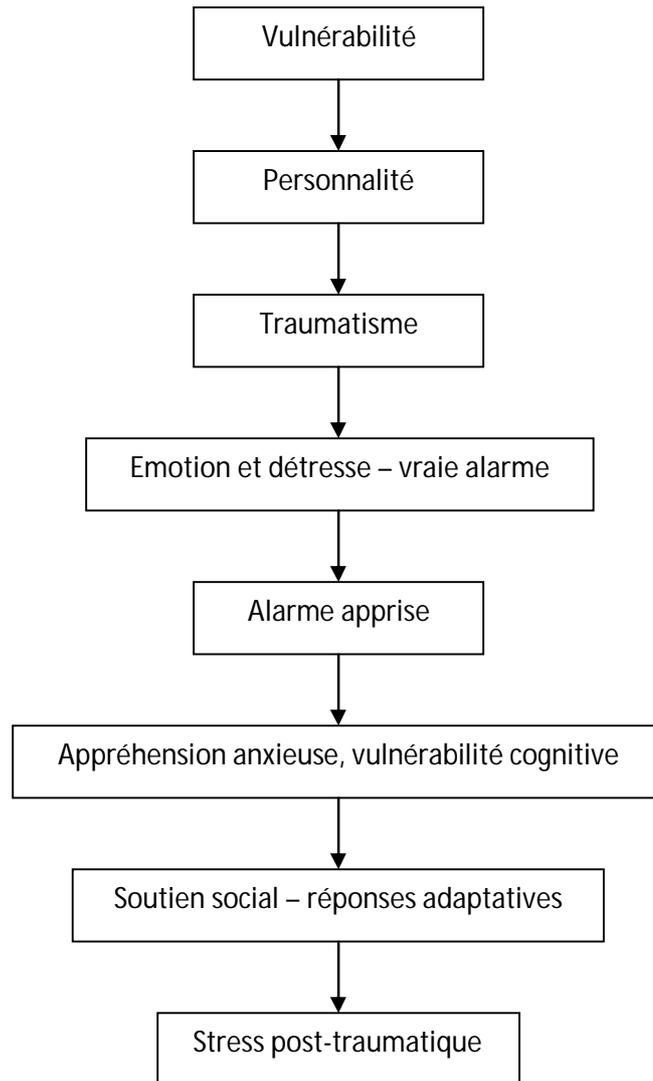


Schéma 1 : Conditions de formation du stress post-traumatique (modèle de Barlow)