

EFFETS DU STRESS POST-TRAUMATIQUE ET DE LA DÉPRESSION SUR LES INTERACTIONS IMMUNOENDOCRINIENNES

Reçu le 01/03/2003 – Accepté le 31/12/2004

Résumé

Cette thématique vise à étudier les effets du stress post-traumatique et la dépression sur les capacités adaptatives de l'organisme ainsi que sur les interactions entre les systèmes immunitaires (SI) et neuroendocrinien (SNE). Les résultats montrent que, chez les sujets reconnus dépressifs, l'augmentation de la cortisolémie est corrélée simultanément à une immunosuppression (humorale et cellulaire) et à une baisse remarquable de la testostéronémie. En revanche, les sujets ayant subi un PTSD présentent une cortisolémie remarquablement faible avec une baisse de l'immunité (humorale et cellulaire) et également une chute de la testostéronémie. Les variations de la réponse immunitaire semblent être liées au sexe; on constate une immunosuppression chez les femmes déprimées par rapport aux hommes alors que ces derniers présentent une chute de la réponse immunitaire lorsqu'ils subissent un PTSD. Le SNE, via les axes corticotrope et gonadotrope, est capable de moduler la fonction immunitaire par la voie cognitive ou par des signaux venant du SI.

Mots clés: stress post traumatique, PTSD, dépression, cytokines, IL1, cortisol, testostérone.

Abstract

This set of themes aims at studying the effects of the post-traumatic stress disorder (PTSD) and the depression on the adaptive capacities of the organism as well as on the interactions between the immune systems (IS) and neuroendocrine system (NES). The results show that at the subjects found depressive, the increase in the cortisol level is simultaneously correlated with an immunosuppression (humoral and cellular) and with a remarkable fall of the testosterone. On the other hand, the subjects having undergone a PTSD present a remarkable weakness cortisol level with a fall of immunity (humoral and cellular) and also a fall of the testosterone. The variations of the immunizing answer seem to be related to the sex, we can note an immunosuppression among women depressed compared to the men whereas the latter present a fall of the immunizing answer when they undergo a PTSD. The NES, via the corticotrope and gonadotrope axis, is able to modulate the immunizing function by the cognitive way or signals coming from IS.

Keywords: depression, cytokin, IL1, post traumatic stress disorder, testosteron, cortisol.

H. FRIH
K. OUALI
A. BAIRI
M. GUELLATI

Département de Biologie
Faculté des Sciences
Université Badji Mokhtar
BP 12 El Hadjar
Annaba (Algérie)

P. SIAUD
Laboratoire de Neuroendocrinologie
expérimentale
Faculté de Médecine
Marseille (France)

ملخص

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير الكآبة (الإحباط) dépression والانفعالات بعد الصدمة PTSD على قدرة تآظم العضوية، وكذا التداخل بين الجهازين المناعي والغدي العصبي. أظهرت النتائج التجريبية ارتفاع نسبة الكورتيزول (cortisol) في الدم وهذا عند الأفراد المصابين بالإحباط، ذلك ما يؤدي إلى حالة التثبيط المناعي immunosuppression (الخلطية والخلوية). كما تبين أيضا أن نسبة الهرمون الذكري تستوستيرون (testostérone) في الدم تتخفض بشكل واضح. تبين الدراسات أن الأفراد المصابين بـ PTSD لديهم نسبة منخفضة للكورتيزول المصلي مع ضعف في الاستجابة المناعية الخلوية والخلوية، إضافة إلى ذلك سجل انخفاض حاد في نسبة تستوستيرون المصلي. من جهة أخرى، يبدو أن تغيرات الاستجابة المناعية لها علاقة بالجنس، حيث أن حالات تثبيط المناعة عند النساء التي تعانين من الإحباط تتخفض مقارنة بالجنس الآخر. بينما عند الرجال المصابون بالانفعالات بعد الصدمة تتخفض الاستجابة المناعية بصورة كبيرة مقارنة بالنساء. كما نستخلص أن الجهاز الغدي العصبي ويفضل الإفرازات الهرمونية للغدة الجنسية الذكرية وغدة قشرة الكظر بإمكانه تعديل الوظيفة أو الاستجابة المناعية بواسطة التعارف الخلوي أو عن طريق إشارات الجهاز المناعي.

الكلمات المفتاحية: الكآبة (الإحباط) الانفعالات بعد الصدمة، PTSD، الكورتيزول، تستوستيرون، الإفراز المناعي (IL1).

Depuis une vingtaine d'années de nombreux travaux originaux ont mis l'accent sur un nouveau champ de connaissance, situé à l'interface de la psychiatrie et de la biologie. L'intérêt pour les mécanismes intégrant les liens psychosomatiques s'est ainsi progressivement étendu des systèmes végétatif et endocrinien à l'ensemble des messages solubles, supports de la communication cellulaire (en particulier les endorphines, les neuropeptides, le système antigène-anticorps, les lymphokines).

Les observations et l'intuition des cliniciens les avaient fréquemment amené à penser que l'apparition de certains troubles somatiques n'était pas sans liens avec l'état psychologique de leurs patients. Le stress et la détresse psychologique sont parfois associés à des perturbations des réponses immunitaires pouvant expliquer une morbidité plus grande pour certaines maladies allant des infections itératives aux maladies auto-immunes, voir aux néoplasies; ces états sont le plus souvent accompagnés d'une immunosuppression. C'est ainsi que plusieurs travaux établissent un lien entre le désordre affectif mental, la dépression majeure, la manie et l'effondrement de la réponse immunitaire [14]; dans le cas de la schizophrénie, il a été récemment suggéré que l'activation des monocytes, des macrophages et des lymphocytes peut jouer un rôle dans la pathogénicité de ces maladies ».

Il apparaît clairement aujourd'hui que le système nerveux est doté d'un pouvoir de modulation sur les fonctions immunitaires. D'autre part, le système immunitaire semble capable d'informer en permanence le système nerveux sur son propre état de fonctionnement. Ces échanges bidirectionnels ainsi que le partage par le système nerveux et immunitaire

de nombreuses propriétés communes (traitement de l'information, mise en mémoire, contact spécifique de cellule à cellule, capacité sécrétoire de médiateurs humoraux) incitent à voir dans le système immunitaire une image en miroir du système nerveux, les lymphocytes circulants pouvant être comparés à un «cerveau mobile» [2] doté de caractéristiques sensorielles et effectrices.

Dans ce même contexte, les désordres qui surviennent suite à une stress post-traumatique ont été longtemps étudiés. Ces dysfonctionnements interpellent les systèmes immunitaire et endocrinien [16,7,8,20] et mettent en évidence les capacités adaptatives immuno-endocriniennes de l'organisme [3,23]. Il serait cependant intéressant de savoir comment se manifestent ces désordres comparativement aux états dépressifs.

MATERIELS ET METHODES

Caractéristiques de la population

Les patients présentant un PTSD (18) et une dépression (70 sujets) ont été diagnostiqués et prélevés dans différents centres hospitalo-universitaires (CHU)

- CHU Mustapha Bacha (Service de Neurochirurgie, Psychiatrie, Traumatologie, Médecine interne et le pavillon des urgences).

- CHU Psychiatrique Drid Hocine (Service Frantz Fanon).

- CHU Psychiatrique Mahfoud Boussebsi (Service homme et femme).

L'âge moyen de la population est de 40,53 ans avec des extrêmes allant de 21 ans à 85 ans; la moyenne d'âge des femmes était de 45,90 ans et celle des hommes était de 36,92 ans, donc on remarque une dominance du sexe féminin.

- La première sous population représente les sujets témoins avec un effectif de 38 ; 25 femmes et 13 hommes, dont l'âge moyen global est de 38,21 ans (min.: 21 ans; max.: 66 ans); la moyenne d'âge des femmes est de 38,6 ans, celle des hommes est de 37,46 ans.

- La deuxième sous population est composée de sujets présentant cliniquement un PTSD (diagnostic établi par un test psychotechnique tiré du DSM IV, F.43.1 [309.81]) dont l'effectif est de 18 ; 08 femmes et 10 hommes et dont l'âge moyen global est de 44,05ans (min.: 20 ans ; max. : 85ans); la moyenne d'âge des femmes est de 52 ans, celle des hommes est de 37,3 ans.

- La troisième sous-population concerne les sujets présentant un état dépressif (diagnostic établi par un test psychotechnique tiré du DSM IV, F.43.1 [309.81]) dont l'effectif est de 14 ; 07 femmes et 07 hommes. et dont l'âge moyen global est de 39,35 ans (min.: 21 ans ; max.: 79 ans); la moyenne d'âge des femmes est de 47,14 ans, celle des hommes est de 36 ans.

Méthodes de diagnostic

Critères de diagnostic de l'état de stress post-traumatique [6]

1. Le sujet a été exposé à l'événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents:

A—> le sujet a vécu
a été témoin

a été confronté à un événement durant le(s) quel(s) l'individu a pu mourir ou être très gravement blessé ou bien a été menacé de mort ou de graves blessures, ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée.

B—> la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par:

- Une peur intense.
- Un sentiment d'impuissance.
- Un sentiment d'horreur.

2. L'événement traumatique est constamment revécu de l'une ou l'ensemble des façons suivantes:

A-> Souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement provoquant un sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées ou des perceptions.

B-> Rêves répétitifs de l'événement provoquant un sentiment de détresse.

C-> Impression ou agitation soudaine comme si l'événement traumatique allait se reproduire.

D-> Sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique.

E-> Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes, évoquant ou ressemblants à un aspect de l'événement traumatique.

3. Evitement persistant des stimuli associés au traumatisme et émoussement de la réactivité.

A-> Efforts pour éviter les pensées, les sentiments envahissants associés au traumatisme.

B-> Efforts pour éviter les activités, les endroits, ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme.

C-> Incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme.

D-> Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes.

E-> Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres.

F-> Restriction des affects (incapacité à éprouver des sentiments tendres).

G-> Sentiments d'avenir bouché (pense pas à faire une carrière, à se marié et à faire des enfants).

4. Présence de signes persistants traduisant une activité neurovégétative.

A-> Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu.

- Irritabilité ou accès de colère.

- Difficultés de concentration.

- Hypervigilance.

- Réaction de sursaut exagérée.

5. Les titres (2-3-4) durent plus d'un mois.

6. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social professionnel :

- aigu : inférieure à 3 mois

- chronique : supérieure à 3 mois.

Critères de diagnostic de la dépression [6]

1. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir

été présents pendant une même période de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

¹ Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple les pleurs).

² Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tout les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

³ Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel en un mois excédent 5%), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

⁴ Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

⁵ Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

⁶ Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

⁷ Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

⁸ Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

⁹ Pensées de mort récurrente (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

2. Les symptômes ne répondent pas ou critères d'épisode mixte.

3. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

4. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

5. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est à dire après la mort d'un être cher, les symptômes persiste pendant plus de deux mois où s'accompagne d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisations, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Techniques opératoires

Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués à jeun entre 8h et 9h du matin. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés, puis centrifugé et le plasma obtenu est aliquoté et conservé à une température de (-20°C) pour le dosage du cortisol, de la testostérone, de la glycémie et des immunoglobulines et enfin pour l'évaluation de la formule leucocytaire.

Le dosage du cortisol plasmatique est réalisé par la méthode radioimmunologique utilisant le Kit Cortisol-I¹²⁵ (Boehringer),

La détermination des niveaux de la testostérone plasmatique se fait par la méthode radioimmunologique employant le Kit Testostérone PR I¹²⁵ (Boehringer),

La valeur de la glycémie est révélée par la méthode de la glucose oxydase; du cholestérol, par la méthode cholestérol oxydase.

Les titres des immunoglobulines sont déterminés par immunodiffusion à la suite d'une réaction immuno-chimique utilisant des antisérums anti-immunoglobulines G,M,A humaines.

La numération leucocytaire est effectuée par le cell analyzer medonic C270 et les résultats obtenus sont comparés aux valeurs usuelles des neutrophiles (2500 - 7500/mm³ soit 40 à 70 %), des éosinophiles (40-500/mm³, soit 0 à 14%), des basophiles (40 -100/mm³, soit 0 à 14%), des lymphocytes (1000-4000/mm³, soit 20 à 40%), des monocytes (400-1600/mm³, soit 2 à 6 %), des plaquettes (150000-450000/mm³) et des réticulocytes (20000-80000/mm³).

Les résultats sont exprimés par des moyennes ± SEM et sont comparées par le test 't' de Student complété par le test de Cochran et Cox .

RESULTATS

Variation de la cortisolémie (Tab.1)

L'évaluation de la cortisolémie a révélé des taux de cortisol très importants chez les dépressifs par rapport aux témoins par rapport aux témoins (Fig.1) (D : 1237,22 ng/l chez les femmes et 1219,15 ng/l chez les hommes vs T : 251,34 ng/l chez les femmes et 273,34 ng/l chez les hommes). Alors que les sujets ayant subi un PTSD présentent des taux de cortisol inférieurs à ceux des témoins (PTSD : 111,59 ng/l chez les femmes et 127,14 ng/l chez les hommes).

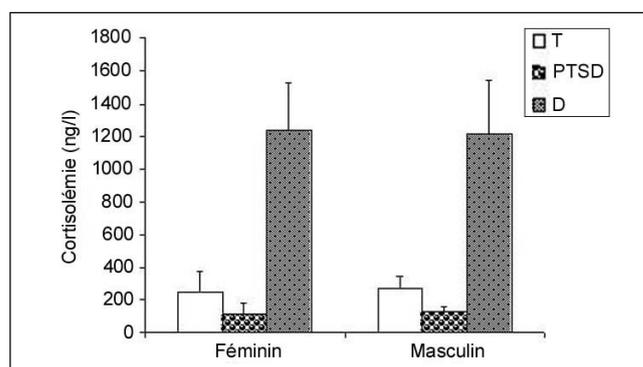


Figure 1: Variation de la cortisolémie (ng/l) chez des sujets PTSD et dépressifs.

Variation de la testostéronémie (Tab. 2)

On remarque que la testostéronémie chute considérablement chez les sujets déprimés masculins par rapport aux valeurs des témoins. De même, les sujets masculins ayant subi un PTSD montrent une testostéronémie légèrement plus basse par rapport aux

témoins (Fig.2a) (T : $7,23 \pm 2,57$ vs D : $1,45 \pm 1,01$, PTSD : $2,50 \pm 1,79$). En revanche, aucune différence significative n'est enregistrée chez le sexe féminin, à part une légère diminution signalée chez les femmes ayant subi un PTSD (Fig.2b).

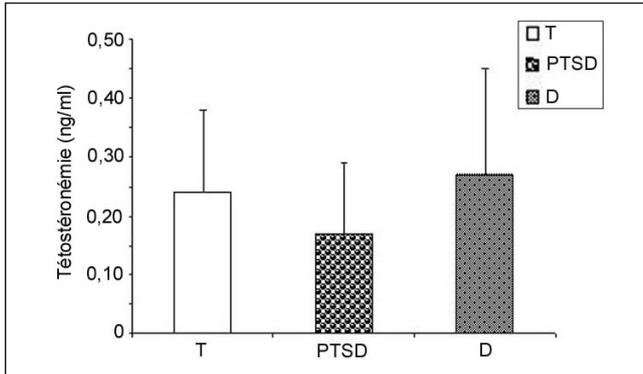


Figure 2a: Variation de la testostéronémie chez des sujets féminins PTSD et dépressifs (ng/ml).

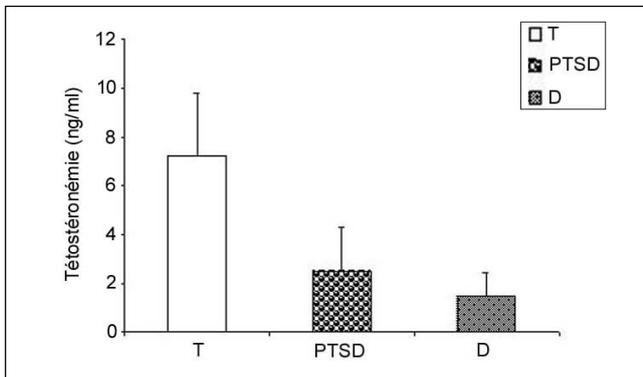


Figure 2a: Variation de la testostéronémie chez des sujets masculins PTSD et dépressifs (ng/ml).

Variation de la glycémie (Tab. 3)

L'exploration de la glycémie enregistre des niveaux de glucose plasmatique significativement plus élevés chez les déprimés et chez les sujets présentant un PTSD par rapport aux témoins dans les sexes (Fig.3) (Femme : T : $0,91 \pm 0,09$ vs D : $1,13 \pm 0,07$, PTSD : $1,01 \pm 0,11$; Homme : $0,92 \pm 0,10$ vs D : $1,11 \pm 0,04$, PTSD : $1,10 \pm 0,10$).

Variation des titres anticorps IgG, IgM et IgA (Tab. 4, 5 et 6)

On assiste à une diminution de la réponse primaire chez les déprimés, illustrée par la chute des taux d'IgG par rapport aux témoins ; en ce qui concerne les malades présentant un PTSD, la baisse des niveaux d'IgG est moins prononcée que celle des déprimés (Fig.4a) (Femme : T : $9,37 \pm 2,01$ vs D : $5,64 \pm 0,33$, PTSD : $7,05 \pm 1,88$; Homme : $9,59 \pm 2,16$ vs D : $5,80 \pm 1,09$, PTSD : $7,19 \pm 1,60$). Quant aux titres anticorps IgA et IgM, on constate une diminution des niveaux chez les femmes aussi bien déprimées que celles présentant un PTSD. En revanche chez les hommes, l'immunodépression ne concerne que ceux ayant vécu un PTSD (Fig.4b, 4c).

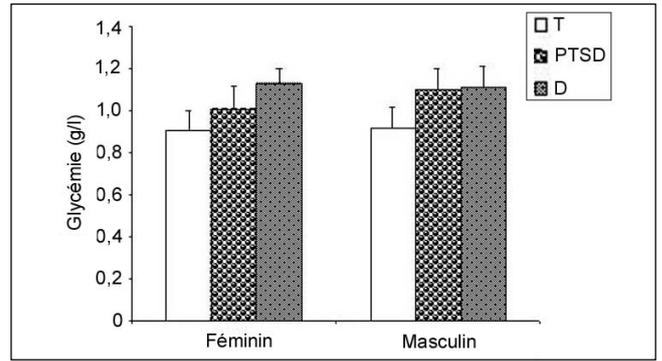


Figure 3: Variation de la glycémie(g/l) chez des sujets PTSD et dépressifs.

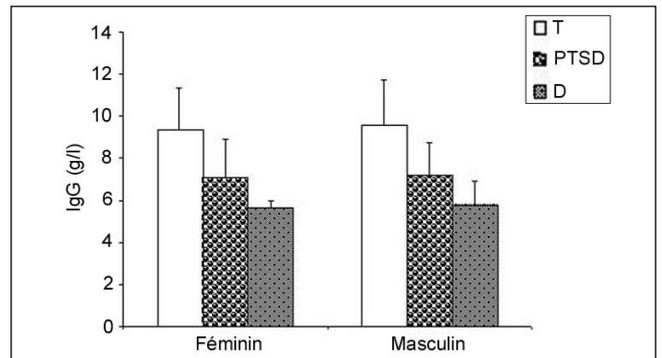


Figure 4a: Variation du taux des IgG (g/l) chez des sujets PTSD et dépressifs.

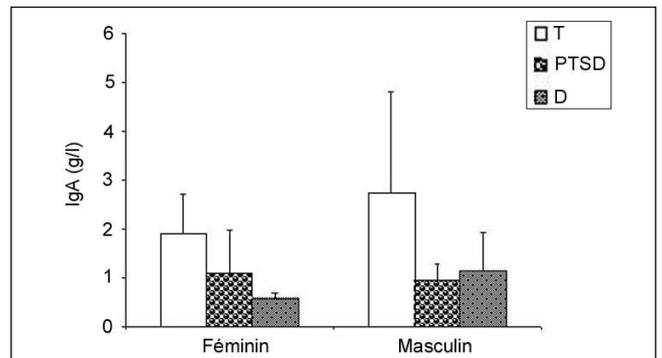


Figure 4b: Variation du taux des IgA (g/l) chez des sujets PTSD et dépressifs.

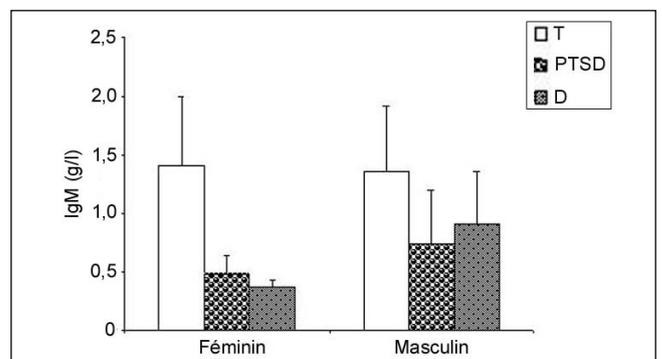


Figure 4c: Variation du taux des IgM (g/l) chez des sujets PTSD et dépressifs.

Variation du nombre des éléments figurés du sang, lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes et réticulocytes (Tab. 7)

Chez les dépressifs, la baisse des lymphocytes est très significative chez les femmes par rapport aux hommes alors que chez les sujets ayant subi un PTSD, la baisse est plus significative chez les hommes que chez les femmes (Fig.5a).

D'une façon générale, l'immunodépression illustrée le plus souvent par la baisse des basophiles, neutrophiles et des éosinophiles est plus marquée chez les femmes que chez les hommes (Fig.5d).

DISCUSSION

Dans les résultats ci-dessus présentés, on remarque que les sujets masculins dépressifs et ceux qui ont développé un PTSD ont une testostéronémie plus basse par rapport aux témoins (Fig.2b) (T : $7,23 \pm 2,57$ vs PTSD : $2,50 \pm 1,79$; T : $7,23 \pm 2,57$ vs D : $1,45 \pm 1,01$).

D'autres part, nous avons révélé une diminution de l'immunité cellulaire (lymphocytes, monocytes, neutrophiles et réticulocytes) (Fig.5a, 5e, 5b, 5f) et humorale (IgG, IgA et IgM). Cette diminution est plus prononcée chez les dépressifs par rapport aux sujets qui ont développé un PTSD (Fig.4a, 4b, 4c).

Chez les déprimés l'immunodépression peut être expliquée par l'effet des glucocorticoïdes surrénaliens où nous avons révélé un fort taux de cortisol par rapport aux

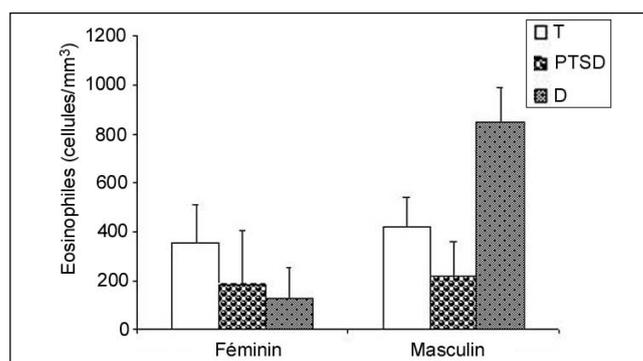


Figure 5c: Variation du taux des éosinophiles (cellules/mm³) chez des sujets PTSD et dépressifs.

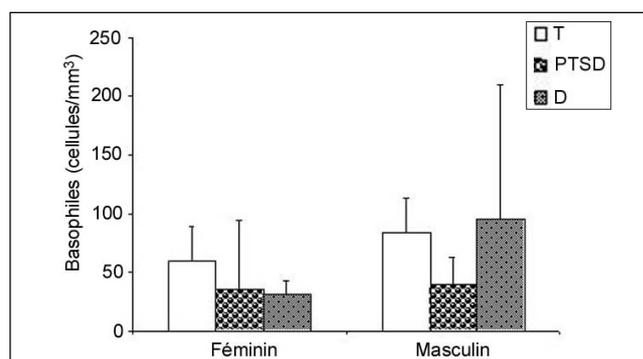


Figure 5d: Variation du taux de Basophiles (cellules/mm³) chez des sujets PTSD et dépressifs.

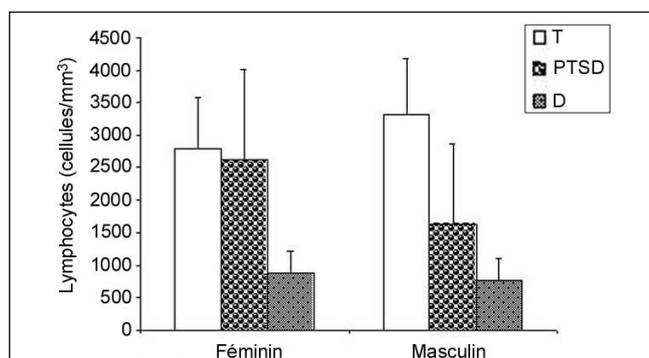


Figure 5a: Variation du taux de lymphocytes (cellules/mm³) chez des sujets PTSD et dépressifs.

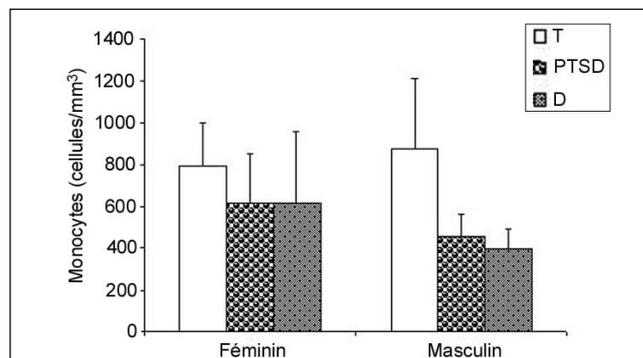


Figure 5e: Variation du taux de Monocytes (cellules/mm³) chez des sujets PTSD et dépressifs.

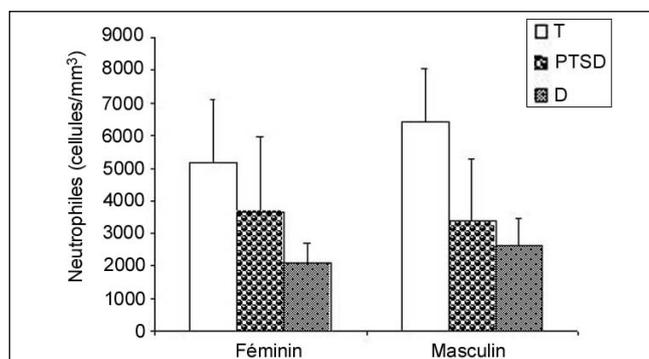


Figure 5b: Variation du taux de neutrophiles (cellules/mm³) chez des sujets PTSD et dépressifs.

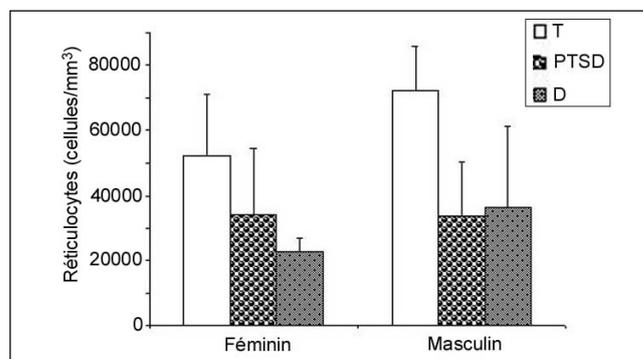


Figure 5f: Variation du taux de Réticulocytes (cellules/mm³) chez des sujets PTSD et dépressifs.

Tableau 1: Variation de la cortisolémie (ng/l) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Lot	T	D	PTDS
FEMININ		251,34 ± 121,42	1237,22 ± 296,35*	111,59 ± 68,58**
MASCULIN		273,34 ± 74,88	1219,15 ± 323,82*	127,14 ± 36,58**

T vs D *p < 0.001

T vs PTSD **p < 0.0001

Tableau 2: Variation de la testostéronémie (ng/ml) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Lot	T	D	PTDS
FEMININ		0,24 ± 0,14	0,27 ± 0,18	0,17 ± 0,12*
MASCULIN		7,23 ± 2,57	1,45 ± 1,01	2,50 ± 1,79*

F : T vs D, PTSD : NS

M : T vs D, PTSD : *p < 0.0001

Tableau 3: Variation de la Glycémie (g/l) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Lot	T	D	PTDS
FEMININ		0,91 ± 0,09	1,13 ± 0,07	1,01 ± 0,11
MASCULIN		0,92 ± 0,10	1,11 ± 0,04	1,10 ± 0,10

F : T vs D, PTSD *p < 0.0001

M : T vs D, PTSD *p < 0.0005

Tableau 4: Variation des titres anticorps IgG (g/l) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Lot	T	D	PTDS
FEMININ		9,37 ± 2,01	5,64 ± 0,33**	7,05 ± 1,88*
MASCULIN		9,59 ± 2,16	5,80 ± 1,09**	7,19 ± 1,60*

F, M : T vs D *p < 0.0001

F, M : T vs PTSD **p < 0.01

Tableau 5: Variation des titres anticorps IgA (g/l) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Lot	T	D	PTDS
FEMININ		1,90 ± 0,82	0,58 ± 0,11*	1,10 ± 0,88*
MASCULIN		2,75 ± 2,06	1,15 ± 0,80	0,95 ± 0,33**

F : T vs D *p < 0.01

T vs PTSD *p < 0.01

M : T vs D NS

T vs PTSD **p < 0.0001

Tableau 6: Variation des titres anticorps IgM (g/l) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Lot	T	D	PTDS
FEMININ		1,40 ± 0,59	0,37 ± 0,06**	0,48 ± 0,16*
MASCULIN		1,36 ± 0,55	0,91 ± 0,90	0,74 ± 0,45*

F : T vs D **p < 0.0001

T vs PTSD *p < 0.001

M : T vs D NS

T vs PTSD *p < 0.01

sujets contrôles (féminins : T : 251,34 ± 121,42 vs D : 1237,22 ± 296,35 ; masculins : T : 273,34 ± 78,88 vs D : 1219,15 ± 323,82) (Fig.1). En effet, le cortisol affaiblit les défenses immunitaires en détruisant les tissus lymphoïdes indispensables dans la lutte contre les agents pathogéniques. Des études expérimentales ont montré que l'ACTH et le cortisol inhibent la réponse immunitaire induisant ainsi une diminution de la production des anticorps (Ac) [18]. De plus, il réduit le nombre des cellules en phase G₁ lors de leurs stimulations par la Con A et diminue la production d'IL-1 par les macrophages, et l'IL-2 par les lymphocytes T activés [2,11]. Une injection d'extraits surrénaliens à des rats provoque une atrophie du thymus et un traitement au cortisol inhibe la réponse IgA, IgM, IgE [17, 5,10]. En revanche, une surrénalectomie ou un traitement par un inhibiteur des sécrétions surrénaliennes augmente l'hypersensibilité retardée des animaux immunisés aux globules rouges de mouton [17]. L'injection par voie IP de corynébactéries aux souris, trois jours avant l'immunisation par GRm, montre une stimulation de la réponse Ac secondaire. Une injection simultanée de cortisol et de corynébactérie inhibe la réponse Ac primaire [17].

Quant à l'activité de l'axe gonadotrope lors d'un stress, où une forte sollicitation de l'axe corticotrope a lieu, elle diminue subitement suite à l'inhibition de la sécrétion de la GnRH par le CRF dont les neurones sécrétent de ces deux facteurs sont situés côte à côte au niveau du noyau paraventriculaire hypothalamique. Par ailleurs, il est évident que les hormones sécrétées pendant un stress peuvent exercer un effet inhibiteur direct sur les gonades en diminuant la sensibilité aux gonadotrophines [21]. Ce qui laisse supposer que le stress et la dépression diminue le taux plasmatique de la testostérone.

Chez les malades présentant un PTSD, nous avons enregistré des taux très bas de cortisol par rapport aux sujets contrôles (féminins : T : 251,34 ± 121,42 vs PTSD : 111,59 ± 68,58 ; masculins : T : 273,34 ± 78,88 vs PTSD : 127,14 ± 36,58) (Fig.1) et cette diminution va de paire avec celle de l'immunité (cellulaire et humorale) et la testostéronémie. Ce qui constitue, pour nous, un paradoxe, vu que la concentration des glucocorticoïdes n'est pas suffisamment importante pour engendrer une

Tableau 7: Variations du nombre des éléments figurés du sang , lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes et réticulocytes (nbre/mm³) chez les sujets des deux sexes dépressifs et ayant subi un PTSD.

Sexe	Cellules	T	D	PTSD
FEMININ	Lymphocyte	2804,16 ± 780,14	873,33 ± 348,92	2610,66 ± 1391,44
	Neutrophile	5180,41 ± 1920,88	2091,66667 ± 615,15	3674,16 ± 2286,94
	Eosinophile	355,04 ± 158,09	128,33 ± 125,64	187,33 ± 217,27
	Basophile	60,25 ± 28,66	31,16 ± 11,90	35,5 ± 58,88
	Monocytes	795 ± 205,36	615,33 ± 342,40	612,66 ± 239,35
	Réticulocytes	52166,66 ± 19036,95	22766,66 ± 3980,78	34000 ± 20552,37
MASCULIN	Lymphocyte	3321,53 ± 870,82	757,5 ± 345,30	1635,66 ± 1237,645
	Neutrophile	6415,38 ± 1638,80	2647,50 ± 832,66	3376,66 ± 1901,87
	Eosinophile	422,07 ± 119,09	850 ± 141,06	219 ± 139,97
	Basophile	83,92 ± 29,79	95,5 ± 114,02	39,5 ± 23,25
	Monocytes	874,61 ± 339,54	395 ± 95,04	454 ± 106,88
	Réticulocytes	72461,53 ± 13249,07	36250 ± 24906,49	33666,66 ± 16649,32

T vs D, PTSD : **p< 0,0001

*p< 0,001

immunodépression et une diminution de la testostéronémie (Fig.2a, 2b).

Cette constatation a été souligné par plusieurs chercheurs. Renaud [19] a reporté que chez les déprimés, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est hyperactif avec une hypercortisolémie non freinable par la dexaméthasone, le nombre de pics de cortisol et leurs importances seraient corrélés positivement à la sévérité de la dépression. Par contre chez les PTSD, la cortisolémie a enregistré des taux très bas de cortisol par rapport aux sujets contrôles. Le test à la dexaméthasone met en évidence une hyperfreination avec une baisse du cortisol plasmatique plus importante que chez les sujets contrôles, comme si le bio-feed-back hypothalamique était renforcé et que les récepteurs aux corticoïdes de l'hypothalamus étaient hypersensibles [24]. Ainsi, l'axe corticotrope, apparemment hypoactif, est en réalité hyperréactif. L'axe corticotrope est hyperfonctionnel ; les récepteurs aux corticoïdes sont hyperréactifs : en effet, lors du test à la métapyrone (blocage de synthèse de cortisol), l'ACTH augmente 2 à 4 fois plus que chez les témoins [24]. 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.

Dans différentes études, on a pu montrer, chez des combattants vétérans du Vietnam présentant un PTSD en comparaison avec des sujets déprimés et des sujets normaux, une diminution de l'élimination urinaire du cortisol [24,25] et une moyenne du taux de cortisolémie plus faible mesurée à plusieurs périodes du nyctémère [1]. L'ensemble de ces données permet d'évoquer l'hypothèse de l'existence d'une dysharmonie du feed-back dans les différentes régions du cerveau chez les PTSD [14]: 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.

En outre, l'augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs aux corticoïdes, mise en évidence par le test à la dexaméthasone, a été également retrouvée sur les lymphocytes. L'interprétation a été fournie par des études expérimentales qui ont démontré que ces variations

hormonales étaient sous la dépendance des facteurs produits par les cellules de l'immunité, activées par l'antigène. Yehuda *et al.* [25] a montré une altération du fonctionnement de l'axe corticotrope chez des combattants vétérans du Vietnam qui ont développé un PTSD avec augmentation du nombre des récepteurs lymphocytaires aux glucocorticoïdes par rapport aux combattants qui ne l'ont pas développé. Dans la même étude, l'injection de 0,5 et 0,25 mg de dexaméthasone a montré une hypersensibilité des récepteurs lymphocytaires aux corticoïdes (RLG) chez les PTSD. Cette altération de RLG s'est fortement répercutée sur le fonctionnement de l'axe corticotrope où il a enregistré une hyperfreination en réponse à la Dxm.

Chez des PTSD, bien que le cortisol soit diminué, le nombre de RLG est plus élevé dans des lymphocytes de cellules B que dans cellules T [9]. Kawamura. *et al.* [15] ont marqué une immuno-suppression chronique illustrée par la diminution du nombre de lymphocytes T, NK et les taux de IFN-gamma, IL-4 chez des sujets avec PTSD après un longue période de l'événement. Chez les PTSD, Boscarino et Chang [3] ont révélé une altération des systèmes neuroendocrines et immunitaires avec augmentation des taux de leucocytes et de cellules T-totales. Ils ont suggéré qu'il est fort probable que ces perturbations entraînent une sécrétion non contrôlé de cytokines. Everson *et al.* [8], travaillant chez les vétérans de la guerre du Golf, ont remarqué une dysrégulation de la balance de production de cytokines impliqué dans la défense cellulaire et humorale par Th et cette dysrégulation est susceptible d'amplifier l'intensité du stress [7,12].

CONCLUSION

Notre étude nous a permis de mettre l'accent sur un nouveau champs de connaissance, situé à l'interface de la psychiatrie et de la biologie appeler « psycho-neuro-immunologie ».

Les variations immuno-cortico-gonadotropes nous ont permis de démontrer qu'il existe des relations bidirectionnelles, d'une part, entre système immunitaire et endocrinien et d'autre part entre fonctionnement psychique

et immuno-endocrinien.

Par ailleurs, par le biais du diagnostique biologique, nous avons pu discriminer les deux états étudiés : stress post traumatique et dépression. Ces états, bien qu'ils diffèrent sur le plan clinique (voir diagnostics), ils présentent plusieurs similitudes sur le plan biologique (immuno-dépression, diminution de la testostéronémie).

Néanmoins l'exploration de l'axe corticotrope (marqueur principal de l'intensité et de la sévérité du stress) nous amène à penser, qu'en réalité ces deux états forment deux pôles extrêmes d'un spectre très large de maladies psychiatriques (le PTSD présente les taux les plus faibles de cortisol plasmatique, les déprimés présentent les taux les plus importants, les autres présentent des taux intermédiaires).

Des études plus poussées (sont en cours de réalisation) sur un effectif plus élevé et incluant d'autres paramètres biologiques (LH, FSH, CRH, ACTH, IL1,...) nous permettraient de mieux cerner les interactions immuno-endocriniennes au niveau central.

Une étude en fonction de l'âge s'avère également nécessaire afin de discriminer la population à haut risque de développer une dépression, un stress post traumatique, etc.

Remerciements :

Nous remercions Monsieur le Professeur GRINETE pour son précieux concours dans ce travail.

REFERENCES

- [1]- Aardal-Eriksson E., Eriksson T.E., Thorell L.H., "Salivary cortisol, posttraumatic stress symptoms, and general health in the acute phase and during 9-month follow-up", *Biol. Psychiatry*, 50(12), Dec 15 (2001), pp.986-993.
- [2]- Blalock J.E., "The immune system as a sensory organ", *J-Immunol.*, 132, (1984), pp.1067-1070
- [3]- Boscarino J.A., Chang J., "Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications", *Psychosom Med.*, May-June, (1999).
- [4]- Bulloch K., "Neuroanatomy of lymphoid tissue : a review In: Neuromodulation of immunity", Guillerm R., Colin M. Medline - Chukt (eds) Raven Press, ed, New York, (1985), pp.11-141.
- [5]- Comsa J., Leonliard H., Wekerle H., "Hormonal coordination of the immune response", *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 92, (1982), pp.115-191.
- [6]- Cordier B., Sylvestre M. et Leyrie J., "Pathologie psychiatrique Post-traumatique", Edition 3, Techniques. Encycl. Med. Chir., Paris, France, *Psychiatrie*, 37, 329. A, (1994), 6p.
- [7]- Everson M.P., Kotler S., Blacburn W.D. Jr., "Stress and immune dysfunction in Gulf War veterans", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 876 (1999), pp. 413-418.
- [8]- Everson M.P., Shi K., Aldrige P., Bartulocci A.A., Blacburn W.D. Jr., "Is there immune dysregulation in symptomatic Gulf War veterans?", *Z. Rheumatol.*, 2, (2000), pp.124- 126.
- [9]- Gotovac K., Sabioncell B.A., Robatic S., Berkit Deknhs D., "Hour cytomertic determination of glicocorticol receptor (gcp) expression in lymphocyte subpopulation: lower quantity of gcr in in patients with post traumatic stress disorder (PTSD)", *Clin. exp. immunol.*, 131(2), pp.335-339.
- [10]- Grossman Z., Hberman R.B., Livant S., "Neuromodulation of immunity conditioning phenomena and the adaptability of lyphiride cells", *Int i Neurosci.*, 275 Medline ID : 94095364. 64, (1992), pp.1-4.
- [11]- Imura H., Fukata J.I., Mari T., "Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neurodocrine systems", *Dm. endocrinol.*, 35, (1991), pp.107-115.
- [12]- Ironson G., Wynings C., Schneiderman N., Baum A., Rodriguez M., Greenwood D., Benight C., Antoni M., La Perriere A., Huang H.S., Klimas N., Fletcher M.A., "Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew", *Psychosom. Med.*, Mar-Apr. 59(2), (1997), pp.128-141.
- [13]- Irwin M., Dilin J.C., "impaired natural killer cell activity among depressed patients", *Psychiatry Res.*, 20, (1987), pp.181-182.
- [14]- Kanter E.D., Wilkinson C.W., Radant A.D., Petrie E.C., Dobie D.J., McFall M.E., Peskind E.R., Raskind M.A., "Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder", *Biol. Psychiatry*, Aug 15, 50(4), (2001), pp.238-245.
- [15]- Kawamura N., Kim Y., Asukai N., "Suppression of cellular immunity in men with a past history posttraumatic test disorder", *Am. J. Psychiatry*, 158, (2001), pp.484-486.
- [16]- Laudenslager M.L., Aasal R., Adler L., Berger C.L., Montgomery P.T., Sandberg E., Wahlberg L.J., Wilkins R.T., Zweig L., Reit M.L., Elevated cytotoxicity in combat veterans with long-term post- traumatic stress disorder : preliminary observations", *Brain Behav. Imm.*, 12, (1998), pp.74-79.
- [17]- Léo P. et Léo H., "La dépression et le stress chronique", Masson, Paris, (1998).
- [18]- Pouvet C., Paupe J., Grisceili C., "Immunologie fondamentale et immunopathologie", Marketing, Paris, (1991), 2- 7298-910.
- [19]- Renaud M., Stress et axe corticotrope: Réflexions autour de la physiopathologie de la dépression et du PTSD", CHU Clermont Ferrand, Paris, (1999).
- [20]- Sabioncello A., Kocijan-Hercigonja D., Rabatic S., Tomasic J., Matijevic L., Rijavec M., Dekaris D., Immune, endocrine, and psychological responses in civilians displaced by war, *Psychosom. Med.*, 62, (2000), pp.502-508.
- [21]- Schaison G., "Gonadotropin releasing hormone GnRH generalities, In: «Recent progress on GnRH and gonadal peptides», Bouchard P., Haouar F., Franchimont, Schartz B., (eds) — Elsevier, ed, Amsterdam, (1990), pp. 15-24.
- [22]- Wilson S.N., Van der Kolk B., Burbridge J., Fisler R., Kradin R., "Phenotype of blood lymphocytes in PTSD suggests chronic immune activation", *Psychosomatics*, 40, pp.222-225.
- [23]- Yehuda R. et T. Coll., "Increased number of glucocorticoids receptors number in post traumatic stress disorder", *Am. J. Psychiatry*, 148, (1995), pp.449-501.
- [24]- Yehuda R., Halligan S.L., Golier J.A., Grossman R., Bierer L.M., "Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder", *Psychoneuroendocrinology*, Apr., 29(3), (2004), pp.389-404.
- [25]- Yehuda R., Lowy M.T., Southwick S.M., Shaffer D., Giller EL Jr., Lymphocyte glucocorticoid receptor number in PTSD", *Am. J. Psychiatry*, 148, (1991), pp.499-504. □