



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار- عنابة

UNIVERSITE BADJI-MOKHTAR-ANNABA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT

EN BIOLOGIE ANIMALE

Option : NEUROSCIENCE

Intitulé

Etude des troubles psychiatriques et leurs séquelles sur le système neuroendocrinien

Présentée par : M^{elle} KAARAR Narjess

Devant le jury :

M TAHRAOUI Abdelkrim

Professeur Président

Université d'Annaba

M BAIRI Abdelmadjid

Professeur Directeur

Université d'Annaba

M BOULAKOUD Med Salah

Professeur Examineur

Université d'Annaba

Mme BOUZEBDA AFRI Farida

Professeur Examinatrice

Université d'El Tarf

M BOUDAH Abdenacer

MCA Examineur

Université de Constantine

M SOUIDI Maamar

MCA Examineur

IRSN-Fontenay-aux-Roses-Paris-France

Année universitaire 2015

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes remerciements et ma grande gratitude avant tout à :

Dieu le tout puissant qui m'a donné le courage et la force pour mener à bon ce travail ;
Mes parents qui dès mon jeune âge, ont su m'enseigner l'amour du travail et du devoir accompli,

Pour leurs sacrifices, leurs affections et leur soutien moral,
Qu'ils trouvent ici ma gratitude reconnaissance.

Je tiens à remercier mon respectable encadreur

Pr. Bairi Abdel Majid,

De m'avoir dirigé durant l'élaboration de ce travail

Veillez trouver ici, l'expression de ma considération et mon respect, pour votre aide et patience.

Je dirige mes sincères remerciements à

Pr. Boudef Mohamed

Professeur en psychiatrie,

De m'avoir encadré et conseiller durant ce travail.

Je tiens à remercier énormément mon aimable et respectable directeur de laboratoire

Pr. Tahraoui Abdel Karim,

D'avoir non seulement honoré la présidence de ce jury ;

Mais surtout de m'avoir soutenue, et conseillé tout au long de mon parcours doctoral ;

Vous avez été un père pour moi ; Merci.

Je remercie le **Pr. Boulaakoud Med Salah**, d'avoir répondu favorablement et de m'avoir fait l'honneur d'examiner cette thèse. J'espère pouvoir monter ici le signe de ma reconnaissance la plus sincère.

Je tiens aussi à remercier **Madame le Pr. Bouzebda Afri Farida**, d'avoir bien voulu évaluer ce travail et participer au jury de ma soutenance de thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude et de l'estime que je lui porte.

Mes remerciements les plus infinis s'adressent aussi à **Monsieur le Maître de conférence Maamar Souidi**, d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens particulièrement à lui exprimer ma grande reconnaissance pour sa disponibilité, et ses conseils.

Un grand merci au **Pr. Samraoui Boudjema** pour toute l'aide fournie lors de la réalisation de l'étude statistique. Merci, pour votre sympathie et votre grande disponibilité, vous avez été le sciemment de ce travail. Merci professeur pour votre aide si précieuse.

Sans omettre de remercier

Dr. Hocine H Maître de conférence en psychiatrie, pour son honnêteté et son soutien surtout, sans oublier tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de la partie pratique de ce travail, à savoir :

L'équipe médicale et paramédicale de l'hôpital psychiatrique Abou Bakr ER-Razi.

Un merci à mes collègues du laboratoire de Neuroendocrinologie Appliqué.

Mes vifs remerciements sont destinés à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

الملخص

الانفصام مشكلة صحية عامة رئيسية في العالم. في الجزائر، حوالي 3مليون جزائريين يعانون من مرض الانفصام.

وأفيد أن تكون مقترنة بنشاط غير طبيعي لمحور الغدة الكظرية الغدة النخامية طائي. هذا الأخير أحد النظم الرئيسية اثنين من الاستجابة للتشديد على الغدد الصماء العصبية.

إذا كان هناك العديد من الأعمال التي تتناول هذا الموضوع محور كورتيكوتروف والإجهاد، في الجزائر سوى القليل من البحوث أو حتى لا شيء لا تركز على دراسة تأثير الإجهاد على المحور في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية.

دراستنا تركز على 100 مريض إلى المستشفى الطوارئ إدارة الطب النفسي أبو بكر الرازي من عنابه، فترة الإرهاب التي تفضل استمرار هذه الاضطرابات النفسية؛ إنشاء التشكيل الجانبي الوبائية.

وثانياً، بحثنا عن أطروحة مطلوبة للتحقق من أثر الإجهاد، والعلاج نيوروليبتيك على المحور وبعد اختبار قمع الديكساميتازون في 32مريض الانفصام من المجموعة.

لدينا الدراسة الوبائية كشفت أن ذكر صيام (61%)، الذين تتراوح أعمارهم بين 21 و 30 عاماً، يقيمون في عنابة، ولا مستوى من التعليم أو التوظيف، مريض الفصام (65%)، ودخلت في قسم الطب النفسي بعد انتكاس أعراض أكثر من 3 مرات خلال فترة الدراسة.

نتيجة اختبار قمع الديكساميتازون هو العثور على درجة عالية من تغيير محور الإجهاد ، بعد قدر كبير من عدم إزالة الكورتيزول بعدم إزالة الكورتيزول بنسبة (56%). وأشارت هذه الدراسة أيضا إلى أن معاملة الأقراص المهلوسة أثرت عدم الشذوذ من الاختبار، أو حتى الانخفاض في مستوى الإجهاد عند هؤلاء المرضى.

عملنا هذا أثبت أن هذه الفترة لا تزال تترك عراقيل في هؤلاء المرضى، ومستويات هامة غير الحذف، و عدم تأثير الأدوية على هذا الحذف تؤكد أن هؤلاء المرضى لم يتم التعامل مع كما ينبغي أن يكون.

الكلمات الرئيسية

الاضطرابات النفسية، وعلم الأوبئة، والفصام، واختبار قمع مع ديكساميتازون، الكورتيزول، والرعاية للذهان، وحالات الطوارئ مستشفى للأمراض النفسية

ABSTRACT

Schizophrenia is a major public health problem in the world. In Algeria, nearly 3million of Algerians suffer from schizophrenia.

It was reported be associated with abnormal activity of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis. The latter is one of the two main systems of response to stress neuro endocrine.

If there are many works that dealt with the subject of the corticotroph axis and stress, in Algeria little research or even none not focused on the study of the effect of stress on the HPA axis in patients suffering from psychiatric disorders.

Our study focused on 100patients admitted to the hospital emergency Department Psychiatric Abu Bakr ER-Razi of Annaba,whose terrorism period favored the persistence of their psychiatric disorders; to establish their epidemiologic profile.

Secondly, our search for thesis wanted to check the impact of stress, and neuroleptic treatment on the HPA axis, after the test of suppression to dexamethasone in schizophrenic 32patients of the group.

Our epidemiological study revealed that a male (61%), aged between 21 and 30 years, residing in Annaba, and no level of education or employment, is a schizophrenic patient (65%), re-entered in the Department of Psychiatry after a symptomatic relapse more than 3 times during the study period.

The result of the dexamethasone suppression test found a high degree of alteration of the stress axis (HPA), following a large amount of non-removal of cortisol after DST (56%). This study also indicated that the neuroleptic treatment has not influenced anomalies of the test, or the decrease in the level of stress in these patients.

Our work has proved that this period still leaves scars in these patients, levels important non-deletion, non-influence of Neuroleptics on dexamethasone suppression testing indicated that these patients are hyper stressed, and not treat them as they should be.

Keywords:

Psychiatric disorders, epidemiology, schizophrenia, suppression test with dexamethasone, cortisol, neuroleptic care, psychiatric hospital emergencies.

RESUME

La schizophrénie est un problème majeur de santé publique dans le monde. En Algérie, près de 3 millions d'algériens souffrent de schizophrénie.

Elle a été signalée être associée à une activité anormale de l'axe hypothalamo hypophysosurrénalien (HHS). Ce dernier, est l'un des deux principaux systèmes de réponse au stress neuro endocrine.

S'il existe beaucoup de travaux qui ont traité le sujet de l'axe corticotrope et le stress, en Algérie peu de recherche voire aucune ne s'est intéressée à l'étude de l'effet du stress sur l'axe HHS chez des patients souffrants de troubles psychiatriques.

Notre étude s'est portée sur 100 patients admis au service d'urgence de l'hôpital psychiatrique Abou Bakr ER-Razi d'Annaba, dont la période du terrorisme a favorisé la persistance de leurs troubles psychiatriques ; afin d'établir leur profil épidémiologique.

Dans un second temps, notre recherche de thèse a voulu vérifier l'impact du stress, et du traitement neuroleptique sur l'axe HHS, après le test de suppression à la dexaméthasone chez 32 patients schizophrènes du groupe.

Notre étude épidémiologique a révélé qu'un jeune homme (61%), âgé entre 21 et 30 ans, résidant à Annaba, et sans niveau d'instruction ni d'emploi, est un patient schizophrène (65%), réadmis au service de psychiatrie suite à une rechute symptomatique plus de 3 fois au cours de la période d'étude.

Le résultat du test de suppression à la dexaméthasone a révélé un niveau important d'altération de l'axe du stress (HHS), suite à un taux important de non suppression du cortisol après le DST (56%). Cette étude a indiqué aussi, que le traitement neuroleptique n'a pas influencé les anomalies du test, ni la diminution du niveau de stress chez ces patients.

Notre travail a prouvé que cette période laisse encore des séquelles au sein de ces malades, les niveaux importants de non suppression, la non influence des neuroleptiques sur le test de suppression à la dexaméthasone a indiqué que ces malades sont hyper stressés, et pas traités comme ils devraient l'être.

Mots clés :

Troubles psychiatriques, épidémiologie, schizophrénie, test de suppression à la dexaméthasone, cortisol, neuroleptique, prise en charge, hôpital psychiatrique, urgences.

LISTE DES TABLEAUX

| N° | Tableau | Page |
|-----------|--|------|
| 1 | Répartition par tranche d'âge et par sexe | 20 |
| 2 | Caractéristiques sociodémographiques des patients | 21 |
| 3 | Résultats cliniques | 22 |
| 4 | Traitements (psychotropes) prescrits selon la pathologie ^c | 25 |
| 5 | Taux de rechute des patients | 26 |
| 6 | Etude de l'impact des facteurs stressants sur le résultat du DST, intensité de la pathologie, et le nombre d'admission | 27 |
| 7 | Répartition et étude des différents symptômes schizophréniques positifs | 30 |
| 8 | Répartition et étude des différents symptômes schizophréniques négatifs | 31 |
| 9 | Répartition et étude des symptômes dépressifs | 31 |
| 10 | Présentation des types de neuroleptiques selon leur génération | 32 |
| 11 | Répartition des patients selon le nombre de neuroleptiques prescrits, et selon le type d'association | 32 |
| 12 | Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération | 58 |

LISTE DES FIGURES

| N° | Figure | Page |
|-----------|---|------|
| 1 | Représentation de la cotation des items de la BPRS | 14 |
| 2 | Représentation des résultats de la BPRS chez les patients | 29 |
| 3 | Répartition des voies d'administration du traitement neuroleptique. | 33 |
| 4 | Lien entre le cortisol post dex « CortPost » et les autres variables collectées ("Age", "DuréeTr", "DuréeAd" et "Nadmi"). | 34 |
| 5 | Schéma représentatif des boxplots entre le CortPost et les variables qualitatives (Sexe, Voies, Posologie, Tneuro et Nneuro) | 35 |
| 6 | Représentation des variables les plus explicatives grâce au package « gam » | 38 |
| 7 | Représentation du modèle non linéaire avec le Cortisol Post dex et le « Nombre de neuroleptique, Nombre d'admission, Type de neuroleptique, Durée d'admission et la Voie d'administration » | 39 |
| 8 | Localisation de l'amygdale | 43 |
| 9 | Contrôle de la réponse au stress par l'amygdale | 43 |
| 10 | Mécanisme d'action des benzodiazépines avec une légère modification | 50 |
| 11 | Réduction de la fixation des benzodiazépines radioactives au niveau cérébral chez un patient souffrant de troubles anxieux | 51 |
| 12 | Réponse au stress | 54 |

LISTE DES SYMBOLES

| | |
|-------------------------------------|---|
| DSM IV : | Manuel Diagnostique et Statistique 4 ^{ème} édition |
| CIM 10 : | Classification internationale des maladies |
| OMS : | Organisation Mondiale de la Santé |
| NCS : | National Comorbidity Survey |
| ECA : | Epidemiologic Catchment Area |
| AVC : | Arrêt Cardio Vasculaire |
| TOC : | Troubles obsessionnels-compulsifs |
| HHS : | Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien |
| PVN : | Noyau para ventriculaire |
| CRH : | Corticotrophine hormone |
| ACTH : | Adrénocorticotrophine hormone |
| HPA : | Hypothalamic–pituitary–adrenal axis |
| DST : | Test de suppression à la dexaméthasone |
| BPRS : | Brief Psychiatric Rating Scale |
| IRMf : | Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |
| PET : | Tomographie par émission de positons |
| SSPT : | Trouble de stress post-traumatique |
| PTSD : | Post traumatic stress disease |
| ISRS : | Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine |
| IMAO : | Inhibiteurs de la monoamine-oxydase |
| 5-hydroxytryptamine ou 5HT : | Sérotonine |
| NA : | Noradrénaline |
| MAO : | Mono amine oxydase |
| DA : | Dopamine |
| LCR | Liquide céphalo rachidien |

TABLE DES MATIERES

| | | |
|-----------|---|----|
| 1 | INTRODUCTION | 1 |
| 2 | MATERIEL ET METHODES | 13 |
| 2.1 | Matériel | 13 |
| 2.1.1 | Caractéristiques de la population (critères d'inclusion) | 13 |
| 2.1.2 | Critères d'exclusion | 13 |
| 2.2 | METHODES | 13 |
| 2.2.1 | Tests à la dexaméthasone, prélèvement sanguins et dosages | 15 |
| 2.2.1.1 | dosages immunologiques en électro chimiluminescence | 16 |
| 2.2.1.1.1 | Principe | 16 |
| 2.2.1.1.2 | Réactifs | 16 |
| 2.2.1.1.3 | Mode opératoire | 17 |
| 2.2.1.1.4 | Expression des résultats | 17 |
| 2.2.2 | Analyse statistique des données | 17 |
| 3 | RESULTATS | 19 |
| 3.1 | Résultats épidémiologiques | 19 |
| 3.1.1 | La prévalence | 19 |
| 3.1.2 | Caractéristiques sociodémographiques | 19 |
| 3.2 | Résultats cliniques de l'échantillon | 22 |
| 3.2.1 | Symptômes d'admission | 23 |
| 3.3 | Résultats du test de suppression à la dexaméthasone (dex) (DST) | 26 |
| 3.3.1 | Résultat psychopathologique de l'échantillon | 27 |
| 3.3.2 | Les caractéristiques des neuroleptiques | 31 |
| 4 | DISCUSSION | 40 |
| 4.1 | Les neuroleptiques | 47 |
| 4.1.1 | Rappel de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie | 47 |
| 4.1.2 | Action pharmacologique des neuroleptiques | 47 |
| 4.1.3 | Principaux effets des neuroleptiques sur le système nerveux central | 48 |
| 4.2 | Les antidépresseurs | 48 |
| 4.2.1 | Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) | 48 |
| 4.2.2 | Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques | 48 |
| 4.2.3 | Les antidépresseurs IMAO (Inhibiteurs de la monoamine- | 49 |

| | | |
|-------|---|----|
| | oxydase) | |
| 4.3 | Les anxiolytiques | 49 |
| 4.3.1 | Les benzodiazépines | 49 |
| 4.4 | La classification des neuroleptiques (type de neuroleptiques) | 56 |
| 4.4.1 | Neuroleptiques de première génération (typiques) | 56 |
| 4.4.2 | Neuroleptiques de seconde génération (atypiques) | 57 |
| 4.5 | La voie d'administration des neuroleptiques | 57 |
| 4.6 | Le nombre de neuroleptique prescrits | 59 |
| 5 | CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 64 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 66 |
| | ANNEXES | |

1 INTRODUCTION

La schizophrénie est un problème majeur de santé publique, puisqu'il s'agit d'une pathologie redoutable du sujet jeune, qui atteint 1 % de la population générale dans le monde. (Demily C *et al.*, 2007)

Nous devons les premières descriptions des manifestations comportementales apparentées à la schizophrénie à un physicien français nommé Philippe Pinel (1745-1829). En 1809, il caractérise des sujets qui sont des cas typiques de schizophrénie. Durant les décennies suivantes, il publie plusieurs bonnes descriptions de la maladie mais affuble chacune d'entre elles de noms différents. Certaines de ces descriptions attirent l'intérêt de la population et servent d'inspiration aux romanciers et aux hommes de théâtre de l'époque.

Il faudra attendre plusieurs décennies pour trouver dans l'histoire une description clinique valable de cette folie et voir apparaître le terme : démence précoce. (Rioux A, 2001)

La première description de la schizophrénie a été faite par Emil Kraepelin en 1899 dans la sixième édition de son ouvrage *Traité de psychiatrie* sous le terme de « dementia praecox » (démence précoce). Ce psychiatre munichois, que l'on considère comme le père de la nosographie moderne a pour la première fois, regroupé des syndromes tels que la catatonie, l'hébéphrénie et la démence paranoïde sous une seule entité.

Le 24 avril 1908, Eugen Bleuler, psychiatre suisse, introduit le terme de schizophrénie qui signifie coupure du psychisme lors d'une conférence au congrès de l'association allemande de psychiatrie.

Dans sa définition de la schizophrénie, Bleuler ajoute donc, à la nosographie de la démence précoce de Kraepelin, ce qu'il conçoit comme le support pathogénique de cette maladie : la dislocation des diverses fonctions psychiques. Il propose également quatre sous types de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique, catatonique et simple, mettant déjà en avant la grande diversité des symptômes regroupés dans la schizophrénie. (Baud P, 2003)

Kurt Schneider, psychiatre allemand, a été le premier à distinguer les symptômes de premier rang qu'il qualifie de « qualitativement anormaux » des symptômes de second rang qui sont eux « quantitativement anormaux » dans la schizophrénie. Pour

lui, la présence de symptômes de premier rang permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de la schizophrénie, s'ils ne sont pas expliqués par des affections somatiques. Ce ne sont cependant pas des symptômes fondamentaux, ils entrent juste en jeu dans le diagnostic différentiel de la schizophrénie par rapport aux troubles non psychotiques. Ces symptômes indiqueraient donc la schizophrénie mais ne seraient pas toujours présents. Ces symptômes sont aujourd'hui repris par les systèmes de nosologie : CIM-10 et DSM-IV. (Baud P, 2003)

La schizophrénie, comme d'autres maladies psychiques, demeure méconnue et fortement stigmatisée dans notre société d'aujourd'hui. Ainsi, lorsque les premiers symptômes de ce trouble apparaissent chez un individu, ce sont encore trop souvent l'incompréhension, le rejet ou l'indifférence. (Monestés JL, 2008)

Elle se manifeste cliniquement par des épisodes aigus associant délire, hallucinations, troubles du comportement et par la persistance de divers symptômes chroniques pouvant constituer un handicap. Contrairement à ce qui est fréquemment rapporté, la schizophrénie n'est pas un dédoublement de la personnalité. L'OMS classe cette maladie dans le groupe des dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité. C'est un facteur majeur de désocialisation et de précarité. (Llorca PM, 2004)

Elle est la cause d'un haut degré d'incapacité, c'est-à-dire de limitations dans les activités quotidiennes et/ou professionnelles, telles que la préparation de repas, le shopping, la gestion de la médication, de rendez-vous, d'un contact téléphonique, etc. À ce titre, elle est à l'origine d'un véritable handicap psychique qui se traduit par une participation réduite aux rôles personnels et sociaux. Ces difficultés fonctionnelles rencontrées par les personnes souffrant d'une schizophrénie sont actuellement considérées comme des cibles prioritaires pour les interventions thérapeutiques. Cependant, leur nature est encore mal comprise, même si l'identification des facteurs impliqués fait l'objet d'un nombre croissant de travaux. (Levauxa M-N *et al.*, 2012)

Les manifestations de la schizophrénie débutent entre 15 et 40 ans et persistent durant toute la vie. Chez 3/4 des malades, l'affection survient entre 16 et 25 ans. C'est, par conséquent, la maladie qui, survenant chez les gens jeunes, compromet le plus gravement l'épanouissement personnel et le développement professionnel (et par conséquent aussi, l'insertion sociale). Les hommes et les femmes sont atteints avec la même fréquence, mais la maladie apparaît en général plus précocement chez

les hommes que chez les femmes: il y a plus d'hommes atteints dans le groupe d'âge de 16 à 20 ans, plus de femmes atteintes dans le groupe d'âge de 25 à 40 ans. Ce décalage des âges explique qu'on rencontre plus d'hommes que de femmes malades restés célibataires et sans enfants car, statistiquement, les femmes tombant malades plus tard, elles ont eu plus d'occasions de se marier avant que l'affection ne devienne manifeste. (Llorca PM, 2004)

Il faut souvent du temps avant de porter le diagnostic de schizophrénie. Les symptômes peuvent être difficiles à déceler jusqu'à une phase avancée de la maladie, d'autant plus que le mode d'apparition des symptômes peut varier d'un patient à un autre.

Parmi les signes les plus importants on observe le retrait et l'isolement social progressifs et qui s'aggrave dans le temps. La communication avec les autres est progressivement réduite.

Un deuxième signe important est la réduction des capacités à accomplir un comportement finalisé.

Un troisième signe est la perte des intérêts, sans raison apparente, en l'absence de véritable dépression. Cette perte est souvent accompagnée par l'apparition d'intérêts étranges et bizarres.

Des modifications de la pensée peuvent également se manifester avec des contenus d'idées exprimées de façon obscure. (Llorca PM, 2004)

Selon le DSM IV, les symptômes caractéristiques de la schizophrénie sont considérés selon deux catégories : les symptômes positifs révèlent un excès ou une distorsion d'une fonction normale exprimée par des vécus délirants (idées délirantes), hallucinations (perception délirante) ; les symptômes négatifs une diminution ou une perte de la fonction normale caractérisée par l'appauvrissement affectif. (APA, 1994)

Les symptômes de la maladie peuvent varier d'une culture à l'autre. Par exemple, les hallucinations visuelles semblent être plus fréquentes dans certaines cultures non occidentales. Dans une étude conduite dans un hôpital anglais du Kenya, des chercheurs ont mis en évidence que les personnes d'origine africaine, asiatique ou jamaïcaine, et atteintes de schizophrénie, ont deux fois plus de risques d'avoir des hallucinations visuelles que celles d'origine européenne. (Nevid JS *et al.*, 2009)

La schizophrénie est présente dans le monde entier. Son incidence, à savoir le nombre de nouvelles maladies pendant une période définie – en général un

an – semble être pratiquement la même partout dans le monde. L'incidence annuelle moyenne est d'env. 15 nouvelles maladies pour 100 000 personnes. La probabilité d'être atteint de schizophrénie au cours d'une vie est d'env. 0,6 à 1%. Il y a également de très grandes différences dans la prévalence de la schizophrénie – à savoir le nombre de personnes qui en sont atteintes pendant une période donnée. Elle est d'env. 1,0 à 1,5%. Le faible nombre de nouvelles maladies et les chiffres relativement élevés de prévalence indiquent que cette maladie, qui débute chez le jeune adulte, a un risque élevé de chronicisation. (Rössler W, 2011)

Selon les résultats de l'étude internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le pourcentage de schizophrénie semble être similaire dans les pays développés et en voie de développement. L'OMS estime qu'environ 1 million de personnes aux Etats Unis sont traités chaque année pour schizophrénie, un tiers d'entre elles nécessitent une hospitalisation. (Nevid JS *et al.*, 2009)

Les taux d'incidence de la schizophrénie varient, selon les sites de l'étude de l'OMS, entre 0,10 et 0,70 pour mille avec une valeur médiane pour l'Europe de 0,20 pour mille, en population générale.(Jablenski A *et al.*, 1992)

Les schizophrènes représentent le plus gros contingent des patients hospitalisés en milieu spécialisé et consultant dans le service public (un tiers des cas) alors qu'ils ne constituent que 11 % des consultations en psychiatrie libérale). L'impact socioéconomique est très important puisque seuls 10 % des patients schizophrènes exercent une activité professionnelle et que le coût moyen de la prise en charge thérapeutique a été évalué à environ 75 000 F/an et par patient il y a une dizaine d'années, soit au moins 15 000 euros/an en moyenne actuellement).(Rouillon F *et al.*, 1997)

En Afrique noire, la maladie paraît exister mais à un taux relativement faible (toujours moins de 5‰ ; toutefois, les chiffres observés peuvent varier beaucoup d'une région à l'autre). La schizophrénie africaine revêt souvent une forme dépressive. (Ruffié J, 1993)

Selon le Dr. Luis Gomes Sambo ; directeur régional de l'OMS pour l'Afrique, 1% de la population africaine souffre de schizophrénie. (Sambo LG, 2014)

Le Maroc compte près de 300.000 schizophrènes dont 40 à 50.000 à Casablanca et ce, pour 2.000 lits en structures psychiatriques publiques dont uniquement 200 à Casablanca. Cette pathologie occasionne souvent un certain nombre de déficits

intellectuels qui perturbent notamment l'attention, la mémoire, l'apprentissage et le [traitement de l'information](#). (El Houari J, 2006)

En Algérie, près de 3million d'algériens souffrent de schizophrénie a expliqué le Pr Tedjiza, [chef](#) du service de psychiatrie à l'hôpital Drid Hocine à Alger, il a révélé que ce chiffre est universel, sous toutes les latitudes et dans tous les contextes, seulement, ces taux, ne représentent que les formes graves de la maladie. Pr Tediza a aussi affirmé que lorsqu'on parle de schizophrénie, on juge qu'il y a un recul séculaire partout ailleurs dans le monde avec des formes bénignes, même dans les pays du tiers-monde. Mais en Algérie, cette assertion n'est pas vérifiée [car](#) ils ne disposent pas d'assez de recul. Il a affirmé que, cette pathologie n'est pas uniquement le fait de la seule prédestination génétique. Il s'agit aussi et surtout d'une collision avec les évènements, car le stress majeur et les traumatismes sont déterminants dans le développement ou non d'une maladie. Et l'Algérie ayant connu et connaissant toujours de graves évènements anxiogènes, les citoyens ont tendance à être d'autant plus fragilisés et ainsi exposés au trouble. Il a expliqué aussi que, rares sont les formes bénignes de schizophrénie enregistrées. La plupart sont malignes car la répétition des stress et stimuli traumatisants entretient et aggrave les maux ».

Le professeur a aussi précisé qu'il est évident que le taux 1% est largement dépassé en Algérie tant le cumul des facteurs déclenchants est important et tant le traitement n'est pas systématique. Il a aussi expliqué que l'un des facteurs qui induit à un pronostic des plus défavorables est précisément le délai de mise en action d'une prise en charge adéquate. Mais ces retards ne sont toutefois pas tant dus à une carence du dispositif de prise en charge mais aussi à une permissivité de la famille vis-à-vis du malade, ou encore une répugnance et une réticence du sujet à aller consulter, car les troubles mentaux demeurent malheureusement dans notre société un sujet tabous. (Lassal G, 2010)

Selon le Pr Kacha ; chef de service hospitalo-universitaire de la clinique psychiatrique de Chéraga, la schizophrénie est classée au premier rang des troubles psychiatriques en Algérie, deux hommes pour une femme sont touchés par la maladie, cette pathologie occupe 70% des lits d'hospitalisation avec, là aussi, deux lits d'homme pour un lit de femme. (Kacha F, 2009)

Dans l'Est Algérien, une étude de type transversale a été réalisée au niveau des urgences de l'hôpital psychiatrique Abou Bakr ER-Razi à Annaba dans le but

d'établir un profil épidémiologique des consultants au niveau des urgences de l'établissement, le résultat de cette enquête a révélé là aussi que la schizophrénie est classée au premier rang des consultations avec 42%. (Boudef M, 1997)

Le déclenchement de la schizophrénie peut être dû à plusieurs facteurs qui peuvent être de nature endogènes, notamment une prédisposition génétique attestée par les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption (Rouillon F, 2008); l'existence d'une composante génétique de la maladie est aujourd'hui classiquement admise et bien étayée par les études menées en épidémiologie génétique. (Demily C *et al.*, 2007)

D'autres facteurs peuvent aussi entrer en jeu; neuro développementaux : les agressions subies pendant la gestation et l'accouchement semblent être déterminantes pour la survenue à l'âge adulte de ce trouble, comme en témoigne la plus grande fréquence d'antécédents d'accidents obstétricaux lors de la naissance des schizophrènes. (Rouillon F, 2008)

Cependant, la seule présence de ces facteurs physiologiques est insuffisante pour provoquer l'apparition de la schizophrénie; il faut que s'y ajoutent certains types de stress, par exemple, un stress toxique comme les drogues, ou un stress social comme l'expression d'émotions (hostilité, attitudes envahissantes) de la part de l'entourage, ou encore des pressions de performance, qui peuvent avoir un effet déclencheur de schizophrénie quand le cerveau est déjà constitutionnellement fragile. Il est vrai cependant, que bon nombre d'individus subissent, de façon quotidienne, de tels stress; or, ils ne développeront pas de schizophrénie en l'absence de facteurs biologiques les prédisposant à cette maladie. Puis, une fois que la schizophrénie s'est manifestée, l'individu reste aux prises avec des symptômes résiduels qui, selon une causalité circulaire, le rendent encore plus sensible aux facteurs susceptibles de déclencher des rechutes. (Lalonde P, 2004)

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est le principal système neuroendocrinien, dont la principale hormone qui participe à son activation est le cortisol. (Morméde P *et al.*, 2007)

Le système HHS est aussi l'un des deux principaux systèmes neuroendocriniens qui intervient dans la réponse au stress. (Yehuda R, 2007)

En effet, l'expérience de stress active une réponse neurale qui est converti dans une réponse endocrinienne au niveau de l'hypothalamus. En particulière, le noyau para ventriculaire (PVN) de l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de

corticotrophine (CRH) en réponse à un stress psychologique ou physiologique, qui à son tour stimule la glande pituitaire pour libérer l'hormone corticotrope (ACTH). ACTH agit au niveau du cortex surrénal, l'induction de la sécrétion de glucocorticoïdes, tels que le cortisol, qui a un effet de feedback négatif au niveau de l'hypophyse, ainsi que sur plusieurs sites du cerveau, y compris l'hypothalamus et de l'hippocampe. (Corcoran C *et al.*, 2003; Bernstein HG *et al.*, 2010)

Le modèle de vulnérabilité au stress propose que l'exposition chronique à des effets indésirables et l'hyper activation ultérieure de la réponse au stress par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) sont impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie. (Walker EF *et al.*, 1997; Walker EF *et al.*, 2008)

Pendant des décennies, le travail a été fait pour enquêter sur les anomalies de fonctionnement de l'axe HPA dans la schizophrénie et plusieurs études ont démontré des anomalies endocriniennes régularisées par l'hypothalamus. Par exemple, de nombreuses études ont rapporté des niveaux élevés de cortisol chez les individus souffrant de psychose (Sachar EJ *et al.*, 1970; Ryan MC *et al.*, 2004; Zhang XY *et al.*, 2005; Mondelli V *et al.*, 2010). Dans la psychose, l'expérience de stress social et psychologique provoquant les symptômes psychotiques a été associée à une augmentation de l'activation de l'axe HPA et, par conséquent, les niveaux de cortisol. (Walker EF *et al.*, 1997; Corcoran C *et al.*, 2003; Walker EF *et al.*, 2008)

L'hypercortisolémie a bien été prescrite chez les patients schizophrènes. (Gil-Ad *et al.*, 1986 ; Whalley *et al.*, 1989 ; Breier A *et al.*, 1992)

Des travaux réalisés sur des patients schizophrènes ont révélé des taux basaux de la CRH mesurée dans le LCR (liquide céphalorachidien) plus élevés chez les patients schizophrènes que chez les contrôles. (Banki C *et al.*, 1992)

Une récente imagerie réalisée par Pariante CM *et al.*, 2004 a constaté qu'au premier épisode schizophrénique, les patients avaient de plus grands volumes hypophysaires(10 %) par rapport aux contrôles, ce qui prouve une activation accrue de l'axe HHS.

Bien que l'activation de cet axe soit une réponse adaptative à un stress, l'élévation à long terme du niveau de cortisol a été associée à une dilatation ventriculaire, atrophie cérébrale, troubles cognitifs, et neuro-toxicité dans le système limbique. (Vyas A *et al.*, 2002; Sapolsky RM, 2003; Belvederi Murri M *et al.*, 2012)

En outre, les associations ont été trouvées entre les niveaux de cortisol et les symptômes positifs, négatifs et désorganisés dans la psychose et trouble de la

personnalité schizotypique. (Tandon R *et al.*, 1991; Wardle J *et al.*, 2000; Walker EF *et al.*, 2001; Zhang XY *et al.*, 2005; Belvederi Murri M *et al.*, 2012)

Collectivement, ces études suggèrent qu'il existe une dérégulation de l'axe HPA dans la psychose. Ceci est également compatible avec les résultats des études d'imagerie neuronale dans la psychose qui ont étudié les sous-structures interconnectées avec l'hypothalamus qui sont également impliqués dans la réponse au stress, y compris la glande pituitaire et l'hippocampe. L'augmentation du volume de la glande pituitaire, avec l'hyperactivité de l'axe HPA, ont été observés chez les patients atteints de schizophrénie. (Garner B *et al.*, 2005; Pariante CM, 2008; Takahashi T *et al.*, 2009)

D'autres études d'imagerie neuronale rapportent une réduction (Pariante CM *et al.*, 2004) ou un volume normal (Tournikioti K *et al.*, 2007; Klomp A *et al.*, 2011) de la glande pituitaire dans la schizophrénie. Cependant, les différences de résultats entre les études ont été liées à la chronicité et la durée de la maladie (Pariante CM *et al.*, 2004). des anomalies de l'hippocampe ont été systématiquement observés dans la schizophrénie (Steen RG *et al.*, 2006; Velakoulis D *et al.*, 2006) et chez les sujets avec un risque ultra élevé de développer une psychose. (Hurlemann R *et al.*, 2008)

Une méthode de recherche étudie directement l'effet du stress dans la psychose est l'utilisation du test de provocation spécifique des mesures de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) à l'aide du test de suppression à la dexaméthasone (DST). (Yeragani VK, 1990)

Même si le taux basal du cortisol est un fort indicateur des anomalies de l'axe HHS, le DST est une mesure de la rétroaction de l'axe et se penche principalement sur la capacité du cortex surrénalien de répondre à l'administration exogène de la dexaméthasone. (Yeap S *et al.*, 2005)

La dexaméthasone est une [hormone glucocorticoïde](#) de synthèse. Elle supprime la sécrétion endogène de cortisol pour une période de 24-48 h par un effet de rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). (Lammers CH *et al.*, 1995)

Il a été rapporté par Carroll BJ *et al.*, 1981 que le test de suppression de dexaméthasone (DST) est spécifique pour le diagnostic de la mélancolie avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 96%. Des résultats anormaux du DST ont été divulgués dans la dépression (Axelson D *et al.*, 1993), le stress post-traumatique (PTSD) (Yehuda R *et al.*, 1990), la maladie d'Alzheimer (de Loen M *et al.*, 1988) et le vieillissement normal. (Yeap S *et al.*, 2005)

Bien que l'on croyait être un test qui était très spécifique pour la mélancolie ou dépression endogène, de nombreux rapports ont révélé des taux de prévalence non négligeable de non-suppression chez la schizophrénie, la démence et les troubles paniques. (Arana GW *et al.*, 1985 ; Asnis GM *et al.*, 1986)

En 1985, A. Baumgartner et al ont réalisé la première étude utilisant le test de suppression à la dexaméthasone (DST) chez les schizophrènes aigus gravement malades et chez des volontaires sains, le résultat de cette étude montre que le niveau de cortisol post dexaméthasone (dex) chez les schizophrènes était plus élevé que celui retrouvé chez les sujets sains. L'explication la plus probable de l'incidence élevée de non suppression parmi les schizophrènes dans cette étude c'est le fait qu'il y'a seulement des patients schizophrènes aigus gravement malades (Baumgartner A *et al.*, 1985). Un autre groupe de chercheurs ont constaté que les schizophrènes présentaient une fréquence de 30% de réponse anormale à la dexaméthasone (Dewan MJ *et al.*, 1982 ; Herz MI *et al.*, 1983 ; Myers ED, 1994 ; Asnis GM *et al.*, 1986).

Une proportion importante de patients atteints de schizophrénie montrent un taux de non suppression du cortisol en réponse à la dexaméthasone par voie orale (e.g.,Dewan MJ *et al.*, 1982; Berger M *et al.*, 1984; Holsboer F *et al.*, 1987).

D'autres rapports montrent une incidence plus élevée de non suppression chez les patients souffrant d'une schizophrénie accompagnée d'une dépression ce qui a conduit à la suggestion que la présence d'un syndrome dépressif chez les schizophrènes est un déterminant majeur d'un test positif de suppression à la dexaméthasone (DST). (Asnis GM *et al.*, 1986)

Les neuroleptiques sont des produits psychotropes qui saisissent littéralement les nerfs. Dès le départ, suite à la synthèse de la chlorpromazine en 1950, ils ont été utilisés pour traiter les troubles psychotiques en général, et la schizophrénie en particulier.(Franck N *et al.*, 2005)

Ils servent donc de traitement seulement symptomatique et en aucun cas spécifique aux psychoses schizophréniques, même si celles-ci représentent, du fait de leur symptomatologie, une indication de choix (Zarifian, 1994).Le choix d'un médicament individualisé basé sur l'évaluation de chaque patient est probablement la meilleure réponse au traitement du premier épisode de la schizophrénie. (De Clercq *et al.*, 2000)

Plusieurs études ont développé des avis contradictoires sur l'effet des neuroleptiques sur les niveaux de cortisol plasmatique ou sur le résultat du test de suppression à la dexaméthasone.

Des recherches ont montré qu'avec la prescription des neuroleptiques, aucune différence des concentrations de cortisol n'existait entre les patients schizophrènes et les témoins (Kemali D *et al.*, 1985 ; Roy A *et al.*, 1986 ; Van Cauter E *et al.*, 1991 ; Risch SC *et al.*, 1992 ; Rao ML *et al.*, 1995 ; Jansen LMC *et al.*, 2000a). Ils ont envisagé dans l'interprétation de leurs résultats que l'administration de neuroleptiques diminuait les taux plasmatiques de cortisol en raison de leur activité anti cholinergique. (Meltzer HY, 1989 ; Wik G, 1995)

Le rôle des médicaments dans la régulation de cortisol chez les patients schizophrènes n'est pas clair. Certaines études ont montré un effet de suppression évident des neuroleptiques en raison de leur activité anti cholinergique (Meltzer H, 1992 ; Wik G, 1995) ou leur blocage de la sérotonine (dans le cas des agents atypiques) (Kahn R *et al.*, 2002) d'autres n'ont trouvé aucune différence dans les concentrations de cortisol basales chez les patients ou contrôles (Kemali D *et al.*, 1985 ; Rao L *et al.*, 2003 ; Roy A *et al.*, 1986). Une autre étude a montré que les neuroleptiques typiques supprimaient le niveau de cortisol sanguin. (Yeap S *et al.*, 2005)

Arana GW *et al.*, 1985 ont affirmé que les neuroleptiques n'affectaient pas le résultat du test de suppression à la dexaméthasone (DST), Dewan MJ *et al.*, 1982 ont assuré à leur tour que la non suppression du cortisol après le DST pourrait être dû au traitement neuroleptique, et finalement Tandon R *et al.*, 1991 ont trouvé une diminution du taux de non suppression du cortisol après le DST après un traitement neuroleptiques.

S'il existe beaucoup de travaux ayant traité l'implication de l'axe corticotrope face à un stress ou une situation aversive, en Algérie peu de recherche voire aucune ne s'est intéressée à l'étude de l'effet du stress sur l'axe HHS chez des patients souffrants de troubles psychiatriques, en plus ; des avis contradictoires ont été développés sur l'influence du traitement antipsychotique sur le niveau de cortisol et le DST et aucune modalité de prescription n'a été prise en considération.

Ce travail de thèse s'insère dans ce débat encore naissant sur l'implication des systèmes de régulations homéostatiques et de l'influence présumée des traitements administrés.

Dans une première étude, nous présentons un profil épidémiologique des patients atteints de troubles psychiatriques divers admis au service d'urgence de l'hôpital psychiatrique Annaba dans une période de deux ans.

Dans un second temps, nous voulons vérifier les altérations de l'axe classiquement décrit chez des patients schizophrènes, où nous avons réalisé le test de suppression à la dexaméthasone (DST).

Enfin, dans une dernière étude ; nous voulons déterminer l'implication des modalités de prescription des neuroleptiques sur le test de suppression à la dexaméthasone et par conséquent sur le niveau de stress.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Matériel

C'est une étude non seulement épidémiologique mais aussi étiologique à visé avant et après, elle a été réalisée sur 100 patients hommes et femmes admis au niveau de

l'unité d'admission des urgences de l'hôpital psychiatrique Abou Bakr ER-Razi d'Annaba tout au long d'une période allant de Mai 2011 à Avril 2013. Sur ces 100 patients, nous avons retenu 32 patients auxquels nous avons pu réaliser notre test à la dexaméthasone.

2.1.1 Caractéristiques de la population (critères d'inclusion)

La caractéristique principale de ces patients c'est qu'ils ont vécu la période du terrorisme ce qui a favorisé la persistance du trouble. Les patients n'ont pas subi d'agression directe.

Les 32 patients recrutés au test ont été choisis aléatoirement au sein du groupe des malades schizophrènes. Le diagnostic de la pathologie a été posé par le médecin psychiatre lors du premier entretien avec le patient, et en se basant sur les critères diagnostics du DSM-IV. (APA, 1994)

2.1.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclus du test les patients schizophrènes sortants, ceux qui étaient sous immunosuppresseur, porteurs de maladie chronique et ceux qui n'acceptaient pas cette étude.

2.2 METHODES

Les données recueillies résultent des dossiers médicaux mais aussi de l'observation du comportement des malades et l'évolution de leurs symptômes tout au long du séjour, et elles ont été apportées par une seule personne. La collecte des informations s'est faite comme suite :

-Consultation du registre d'hospitalisation pour connaître le numéro du dossier du malade

-étude très minutieuse des dossiers et rassemblement des informations socio démographique (âge, lieu d'habitat, facteurs stressants, pathologie), en plus de ces informations, nous avons enregistré des informations médicales (type de traitement, le nombre de neuroleptiques prescrits, leurs voies d'administrations, posologie, et durée de traitement, nombre d'admission et leur durée) et ceci pour les patients recrutés pour le test. La durée du traitement c'est la période de prise de traitement depuis le déclenchement de la pathologie jusqu'au moment de l'étude. Nous avons

aussi enregistré les traitements qui ne faisaient pas partie de la gamme psychiatrique, le bilan biochimique d'admission des patients, toute pathologie qui n'était pas liée au trouble psychiatrique.

Nous avons établie aussi une approche démentielle par l'étude de l'intensité de la pathologie en se basant sur les items du BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) (Overall JE *et al.*, 1962), aussi l'étude des différents symptômes schizophréniques (positifs et négatifs) avec leur intensité grâce à ce questionnaire, et les symptômes dépressifs.

L'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRS) comprend 18 items (symptômes distincts) répartis en cinq facteurs (Tribolet S *et al.*, 2000), la cotation de ces items et comme suite (**Figure 1**) :

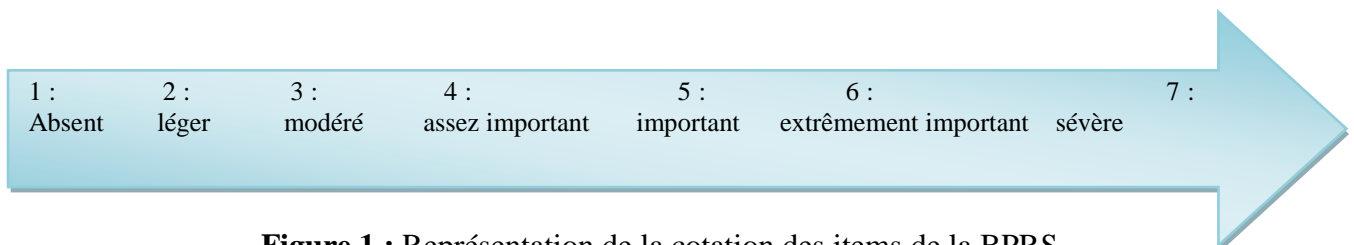


Figure 1 : Représentation de la cotation des items de la BPRS

Les facteurs

Facteur I : anxiété et dépression

Facteur II : anergie

Facteur III : Troubles de la pensée

Facteur IV : Activation

Facteur V : Hostilité-suspicion

Les items du questionnaire de la BPRS (Overall JE *et al.*, 1962) ont été remplis en la présence du psychologue du service.

Les items de l'échelle BPRS seront présentés dans la rubrique Annexes du manuscrit.

2. 2. 1 Tests à la dexaméthasone, prélèvement sanguins et dosages

Les prélèvements sanguins sont réalisés à deux reprises avant et après test à la dexaméthasone (Pré-DEX et Post-DEX). Le sang recueilli dans des tubes secs est centrifugé à 3000 tr/mn pendant 15 minutes à 4 °C. Le plasma obtenu est aliquoté dans des tubes Eppendorf et conservé à une température (-20 °C). Il servira aux dosages du cortisol.

Un premier prélèvement est effectué le premier jour (Pré-DEX) à jeun huit heures du matin. La dexaméthasone (dex) est administrée par voie orale sous forme de comprimé à faible dose (0,5 mg) à 11 heures du soir le même jour (Tandon R *et al.*, 1991). Le lendemain à la même heure (huit heures du matin), un second prélèvement sanguin obtenu (Post-DEX). Le cortisol plasmatique est mesuré par dosage immunologiques en électro chimiluminescence (ECLIA, module Elecsys 1010, Roche).

2.2.1.1 dosages immunologiques en électro chimiluminescence

C'est un test immunologique réalisé pour la détermination quantitative *in vitro* du cortisol dans le plasma humain. Ce test par électro chimiluminescence "ECLIA" est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

2.2.1.1.1 Principe

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1ère incubation : une prise d'essai de 20 µl est incubée avec un anticorps anti-cortisol spécifique marqué à la biotine et un dérivé de cortisol marqué au ruthénium : les sites de liaison encore disponibles de l'anticorps biotinylé sont occupés en partie par le cortisol endogène et en partie par l'haptène. Il se forme des immuns complexes anti-cortisols en relation avec la concentration en cortisol contenue dans l'échantillon.
- 2e incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Les immuns complexes sont fixés à la phase solide par une liaison streptavidinebiotine.

- 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 de ProCell.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

2.2.1.1.2 Réactifs

M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent): microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml, capacité de liaison: 470 ng de biotine/mg de microparticules; conservateur.

R1 Anticorps anti-cortisol~biotine, 1 flacon contenant 9 ml (bouchon gris) : anticorps anti-cortisol polyclonal de mouton marqué à la biotine 90 ng/ml; tampon MES 100 mmol/l, pH 6,0; conservateur.

R2 Peptide cortisol~Tris (2,2'-bipyridyl)-ruthénium(II)+1 flacon contenant 9 ml (bouchon noir) : dérivé de cortisol (synthétique) marqué au ruthénium 25 ng/ml; Danazol 20 µg/ml; tampon MES 100 mmol/l, pH 6,0; conservateur.

2.2.1.1.3 Mode opératoire

Porter les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante 20–25°C). Eviter la formation de mousse.

Ouvrir les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

2.2.1.1.4 Expression des résultats

Elecsys 1010 calcule automatiquement la concentration en cortisol de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en nmol/l, µg/dl ou µg/l.

Facteur de conversion : nmol/l x 0,3625 = µg/l (x 0,03625 = µg/dl)

µg/l x 2,7586 = nmol/l (µg/dl x 27,586)

Nous avons enregistré le délai entre la prise d'un traitement antipsychotique (admission du patient), et l'administration de la dexaméthasone c'est la « durée du

DST », cette période commence avec l'admission du patient et s'arrête au moment du test, par contre la durée d'admission se prolonge même après le test.

Le prélèvement a été réalisé par les infirmiers du service.

2.2.2 Analyse statistique des données

Les différences observées entre les moyennes ont été appréciées par le test de Student, un test de corrélation de Pearson a été aussi réalisé quand cela était nécessaire. Le degré de signification statistique p retenu a été de 0,05. Ces tests ont été effectués par le logiciel de traitement statistique XLSTAT dans sa version 7.5.2. Les valeurs moyennes ont été présentées avec l'écart-type comme indice de dispersion.

Après l'analyse exploratoire visant à découvrir les valeurs aberrantes et colinéarité, un modèle linéaire en utilisant le cortisol post dex comme une variable de réponse et d'autres variables explicatives (âge, sexe, traitement, durée du traitement, etc) a été réalisée à l'aide du package "gam" qui cherche la meilleure sélection de sous-ensemble. Une sélection multiple ascendante a également été réalisée pour vérifier le meilleur modèle en fonction de la C_p de Mallows. Le degré de signification statistique p retenu a été de 0,01.

Nous avons également étudié des modèles non-linéaires (Hastie T *et al.*, 1990). Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant R (R Development Core Team, 2014).

3 RESULTATS

3.1 Résultats épidémiologiques

3.1.1 La prévalence

Au cours de la période d'étude, 130 patients ont été admis dans le service de psychiatrie répondaient aux critères de recrutement à la recherche. A la même période, le total des hospitalisations s'élevait à 1877. La prévalence hospitalière était donc de 6,92 %. Parmi les dossiers des 130 hospitalisés, nous en avons retenu 100 pour une étude épidémiologique, et 32 pour le test de suppression à la dexaméthasone, les patients exclus étaient soit sortant, refusaient complètement le contact, ou n'acceptaient pas de participer à l'étude. Nous avons écarté aussi tout patient sous immunosuppresseurs, ou atteint de maladie chronique.

3.1.2. Caractéristiques sociodémographiques

Quel que soit l'année d'étude, notre échantillon se composait essentiellement d'hommes. Notre effectif se composait de 61 patients de sexe masculin (61%), et 39 patients de sexe féminin (39%), soit (sex-ratio de 1,56 en faveur du sexe masculin). L'âge des patients de 21ans à 58 ans. L'âge moyen des hommes était de (32,23 ±7,608 ans), et celui des femmes était de (34,513±7,924 ans), la différence entre l'âge moyen des hommes et des femmes n'était pas significative avec ($p=0,1$). Le nombre de patients citadins était de 20patients soit un taux de (20%), et celui des patients ruraux était de 80patients soit un taux de (80%). [Tableau 1]

Tableau 1 : Répartition par tranche d'âge et par sexe

| L'âge (année) | hommes | | femmes | | Total | |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| 21-30ans | 28 | 45,90% | 12 | 30,77% | 40 | 40% |
| 31-40ans | 26 | 42,62% | 22 | 56,41% | 48 | 48% |
| 41-50ans | 4 | 6,56% | 3 | 7,69% | 13 | 13% |
| 50ans et plus | 3 | 4,92% | 2 | 5,13% | 9 | 9% |
| total | 61 | 100% | 39 | 100% | 100 | 100% |

Le lieu de résidence des patients a été enregistré chez la totalité de l'échantillon soit un taux d'exhaustivité de 100%. L'hôpital psychiatrique Abou Bakr Er-razi reçoit essentiellement des patients provenant de l'est algérien (Annaba, El-Taref, Tébessa, Souk Ahras, Guelma, Skikda). Le statut marital des patients a été relevé chez les 100 patients soit (100% des patients). L'âge moyen des patients célibataires était de $(30,21 \pm 5,32)$, alors qu'il était de $(37,09 \pm 8,37)$ chez les mariés, soit une différence significative entre les deux âges moyens de ($p < 0,0001$).

Le niveau d'instruction des patients a été relevé chez la totalité de l'effectif soit 100% de taux d'exhaustivité. 50% des patients possédaient un niveau d'instruction moyen contre 4% avec un niveau supérieur, et 46% d'analphabètes.

Il est à noter que le profil professionnel des patients, est important car il peut être un facteur de stress éventuel. Le taux de chômage au sein de l'échantillon était important avec 55%, ce taux a été enregistré majoritairement chez le sujet masculin, par contre la plupart des femmes étaient des femmes au foyer avec 20%. [Tableau 2]

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des patients

| | effectifs | pourcentages |
|--|-----------|--------------|
| Le lieu de résidence des patients : | | |
| Annaba | 50 | 50% |
| El Taref | 30 | 30% |
| Tébessa | 2 | 2% |
| Guelma | 9 | 9% |
| Souk Ahras | 3 | 3% |
| Skikda | 4 | 4% |
| Autres | 2 | 2% |
| Total | 100 | 100% |
| Statut marital : | | |
| Célibataires | 65 | 65% |
| Mariés | 21 | 21% |
| Divorcés | 10 | 10% |
| Concubins | 4 | 4% |
| Total | 100 | 100% |
| Niveau de scolarisation : | | |
| Niveau primaire | 40 | 40% |
| Niveau moyen | 6 | 6% |
| Niveau lycée | 4 | 4% |
| Niveau supérieur | 4 | 4% |
| Sans niveau | 46 | 46% |
| Total | 100 | 100% |
| Profession : | | |
| Sans emploi | 55 | 55% |
| Etudiant | 4 | 4% |
| Poste important (cadre) | 3 | 3% |
| Femmes au foyer | 20 | 20% |
| Agriculteur | 1 | 1% |
| Commerçant | 3 | 3% |
| Retraité | 14 | 14% |
| Total | 100 | 100% |

**3.2 Résultats
l'échantillon**

Les patients de tous rencontré événements qu'on comme des

cliniques de
cette étude ont des stressants considère facteurs de

stress favorisant l'évolution de leur pathologie. Ces facteurs ont été rapportés par 90 patients soit (90% des patients) [Tableau 3].

Tableau 3 : Résultats cliniques

| | effectifs | pourcentages |
|---|------------|--------------|
| Les facteurs de stress^a : | | |
| Le chômage | 35 | 38,88% |
| Le divorce | 10 | 11,11% |
| Déception sentimentale | 4 | 4,44% |
| Conflit familial | 6 | 6,66% |
| Le décès d'un proche | 4 | 4,44% |
| Echecs de vie | 5 | 5,55% |
| Surmenage intellectuel | 20 | 22,22% |
| autres | 6 | 6,66% |
| Total | 90 | 100% |
| Pathologies^b : | | |
| Schizophrénie | 65 | 65% |
| Dépression | 20 | 20% |
| Troubles obsessionnels compulsifs(TOC) | 11 | 11% |
| Psychose induite par le cannabis | 4 | 4% |
| Total | 100 | 100% |
| Les formes de schizophrénie : | | |
| Schizophrénie délirante | 10 | 15,38% |
| Schizophrénie paranoïde | 30 | 46,15% |
| Schizophrénie déficitaire | 2 | 3,07% |
| Schizophrénie affective | 9 | 13,84% |
| Schizophrénie discordante | 8 | 12,30% |
| Schizophrénie désorganisée | 6 | 9,23% |
| Total | 65 | 100% |

^a On peut trouver plusieurs événements stressants chez le même patient.

^b les symptômes de deux pathologies peuvent être diagnostiqués chez le même patient, surtout la dépression et la schizophrénie.

3.2.1 Symptômes d'admission

Le diagnostic de la pathologie s'est fait par le médecin psychiatre dès son premier entretien avec le malade, et en se basant sur les critères diagnostiques du DSM IV (APA, 1994).

L'admission du patient se décide généralement selon la gravité des symptômes, ces derniers sont :

1-Pour les schizophrènes : hétéro agressivité, excitation psychomotrice, idées délirantes, bizarreries des mouvements et des idées, désorganisation de la pensée et du comportement, modification de la personnalité, hallucinations effrayantes (visuelles, auditives, olfactives) à l'origine d'une angoisse importante, insomnie totale, risques suicidaire, émoussement affectif, tremblements musculaires.

2-pour les patients dépressifs : anxiété psychique ou physique, angoisse exagérée, culpabilité irrationnelle, manque de motivation, baisse de l'estime de soi, troubles du : sommeil, l'alimentation, sexuels. Aussi sensation de fatigue continue, inhibition, idées suicidaires ou tentative de suicide, détresse, cauchemars qui peuvent entraîner une peur de dormir, un désintérêt vis-à-vis des activités, détachement de l'entourage, sentiment de désespoir.

3-pour les patients souffrants de TOC : anxiété, phobie et peur exagérée (peur de mourir, peur des personnes qu'ils voient), agitation et tremblement des mains, manque de confiance, insomnie, vertige, doute important, idées suicidaires ou tentatives de suicide, fatigue continue, angoisse et tristesse, un désintérêt vis-à-vis des activités, tremblements musculaires.

4-pour les psychoses induites par le cannabis : hallucinations, délires, violence, catatonie, troubles de la pensée, trouble de la conscience, difficulté de se concentrer, insomnie, nervosité, irritabilité, tremblements musculaires.

La prescription du traitement psychotrope était une nécessité pour soulager les symptômes des patients. [**Tableau 4**].

Tableau 4 : Traitements (psychotropes) prescrits selon la pathologie ^c.

| pathologies | Psychotropes | Noms génériques®(dénomination commune internationale) |
|--|--|---|
| Schizophrénie Psychose induite par le cannabis | Neuroleptiques Antidépresseurs Antiépileptiques Anxiolytiques sédatifs | solian®(amisulpiride), nozinan®(lévomépromazine), haldol®(halopéridol), tranxene®(clorazépatedipotassique), risperdal® (rispéridone), tegretol®(carbamazépine), dépakine®(valproate de sodium), valium®(diazépam), largactil®(chlorpromazine), zyprexa®(olanzapine), atarax®(hydroxyzine), phenergan®(prométhazine) |

| | | |
|-------------------|---|---|
| Dépression TOC | Antidépresseurs | risperdal® (rispéridone), tranxene® |
| | Anxiolytiques antiépileptiques sédatifs | (clorazépatedipotassique), tegretol® (carbamazépine), Dépakine® (valproate de sodium), valium® (diazépam), atarax® (hydroxyzine), laroxyl® (amitriptyline), deroxat® (paroxétine) |

^c on peut trouver plusieurs psychotropes prescrits chez le même patient

-La prescription de d'autres médicaments qui ne faisait pas parties de la gamme de psychiatrie pour soulager quelques effets indésirables causés par les neuroleptiques était fréquente.

Nous avons enregistré le taux de rechute symptomatique au sein de l'échantillon qui est désigné par le nombre de réadmission. [Tableau5]

Tableau 5 : Taux de rechute des patients

| Nombre de réadmission | effectifs | pourcentage |
|----------------------------|-----------|-------------|
| Schizophrènes : | | |
| 1 | 21 | 32,31% |
| 2 | 14 | 21,54% |
| 3 | 20 | 30,77% |
| 4 | 10 | 15,38% |
| Total | 65 | 100% |
| Psychoses induite : | | |
| 2 | 3 | 75% |
| 6 | 1 | 25% |
| Total | 4 | 100% |
| Dépression : | | |
| 1 | 2 | 30% |
| Total | 2 | 30% |
| TOC : | | |
| 2 | 1 | 20% |
| Total | 1 | 20% |

3.3 Résultats du test de suppression à la dexaméthasone (dex) (DST)

Le groupe de patient qui a accepté de participer au test était essentiellement masculin (56%) avec un âge moyen de (35,33 ±9,72 ans), et seulement 14 patients de sexe féminin (44%), avec un âge moyen (34,14 ±9,66 ans).

Nos résultats montrent une différence significative entre le taux de cortisol pré dex (15,508±5,578) et post dex (9,326±8,369) avec une différence significative de ($p=0,001$). Le test de suppression à la dexaméthasone (DST) a révélé : 56% de non suppression et 44% de suppression du cortisol après le DST.

Comme il a été mentionné en dessus, tous les patients de la recherche ont vécu des événements biographiques stressants, le [Tableau 6] a voulu démontré l'impact de ces événements sur la pathologie (intensité), et sur le résultat du DST (les taux de

| le type de | problème | décès | problèmes familiaux | chômage | déception sentimentale | toxicomanie |
|------------|----------|-------|---------------------|---------|------------------------|-------------|
|------------|----------|-------|---------------------|---------|------------------------|-------------|

non suppression du cortisol après le DST) pour les 32 patients. Cette étude ne peut pas affirmer que ces facteurs sont la cause du déclenchement de la maladie ; car les dossiers n'apportent pas d'information sur le sujet, mes ils jouent un rôle important dans la persistance du trouble, l'aggravation de la maladie qui donne suite à la rechute. [Tableau 6]

| | | | | | | |
|--------------------------------|---------|------|-----------|-----------|-----------|------|
| nombre de | patient | 3% | 50% | 19% | 25% | 3% |
| | (%) | | | | | |
| taux de non suppression | | 100% | 62% | 33% | 62% | 0% |
| | | | | | | |
| Intensité de la Pathologie (±) | | (62) | (68±20,5) | (60±21,3) | (47±12,3) | (58) |
| | | | | | | |
| Nombre d'admission (±) | | (1) | (4±4,5) | (7±5,05) | (4±3) | (1) |
| | | | | | | |

Tableau 6: Etude de l'impact des facteurs stressants sur le résultat du DST, intensité de la pathologie, et le nombre d'admission

3.3.1 Résultat psychopathologique de l'échantillon

Approche catégorielle : les patients ont été diagnostiqués comme schizophrènes par le médecin psychiatre selon les critères du DSM IV (APA, 1994).

Nous donnons ici la définition fournie par le « Diagnostic and Statistical Manual-4 » texte révision :

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM IV R (code F20)

- A. Symptômes caractéristiques : deux ou plus des manifestations suivantes sont
- B. présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :
 1. Idées délirantes
 2. Hallucinations
 3. Discours désorganisé
 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
 5. Symptômes négatifs, p.ex., émoussement affectif, *alogie* ou perte de la volonté

N.B. : Un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations plusieurs voix conversent entre elles.

B. Disfonctionnement social / des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation

C. Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois.

D. Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur

E. Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance

F. Relation avec un trouble envahissant du développement

Approche dimensionnelle

Le score total de la BPRS a indiqué 81% de patients souffrant de symptômes schizophréniques sévères avec une intensité ($65 \pm 17,41$), et 19% d'intensité modérée ($36 \pm 3,11$). **Figure 2**

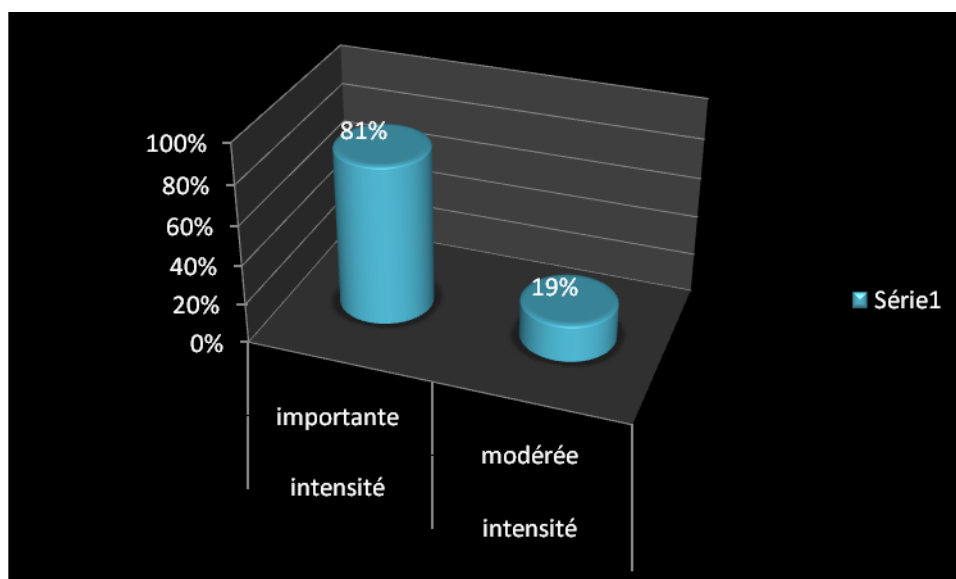


Figure 2 : Représentation des résultats de la BPRS chez les patients

Du point de vue comparatif, la BPRS a révélé que 100% de l'échantillon présentaient des symptômes positifs dont l'intensité ($33,31 \pm 14,36$) était supérieure à celle des symptômes négatifs (13 ± 5). Nous avons voulu étudier chaque groupe de symptômes (positifs et négatifs) individuellement.

Les résultats de cette étude est comme suite :

- 60% de l'échantillon présentaient des symptômes schizophréniques positifs importants (grave) avec une intensité de ($41,80 \pm 13$), et 40% de patients avec des symptômes positifs modérés, l'intensité était de (21 ± 3).
- 59% des symptômes négatifs étaient importants (grave) ($16 \pm 3,33$). Le [Tableau 7,8] répartit les différents symptômes schizophréniques (positifs et négatifs) selon leur degré d'importance et leur intensité respective.

Tableau 7: Répartition et étude des différents symptômes schizophréniques positifs

| | | facteurs | | | | IV | | |
|-------------------------------|----------|----------|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
| symptômes positifs importants | | | | | | 6 | 7 | 17 |
| intensité [-] | | | | | | [2-7] | [2-7] | [1-7] |
| intensité (±) | | | | | | (4±2) | (5±2) | (4±2) |
| symptômes positifs légers | | | | | | 6 | 7 | 17 |
| intensité [-] | | | | | | [2-3] | [2] | [1-3] |
| intensité (±) | | | | | | (2±0,3) | (2) | (2±0,4) |
| facteur | facteurs | V | | | | VI | | |
| symptômes positifs importants | | 10 | 11 | | | | | |
| intensité [-] | | [2-7] | [2-7] | [2-7] | [1-7] | | | |
| intensité (±) | | (4±2) | (3±2) | (4±2) | (4±2) | | | |
| symptômes positifs modérés | | 8 | 12 | 15 | 14 | | | |
| intensité [-] | | [2-3] | [1-4] | [1-4] | [1-2] | | | |
| intensité (±) | | (2±0,3) | (2±1) | (2±0,5) | (2±0,5) | | | |
| | | (2±1) | (2±1) | (2±0,4) | (2±1) | | | |

Tableau 8 : Répartition et étude des différents symptômes schizophréniques négatifs

| facteurs | | II | | | |
|-------------------------------|--|-------|----------|---------|-------|
| symptômes négatifs importants | | 3 | 13 | 16 | 18 |
| intensité [-] | | [2-7] | [2-7] | [1-7] | [1-7] |
| intensité (±) | | (4±2) | (5±2) | (4±1,5) | (3±2) |
| symptômes négatifs modérés | | 3 | 13 | 16 | 18 |
| intensité [-] | | [1-3] | [1-4] | [2-4] | [1-2] |
| Intensité (±) | | (2±1) | (3±1,08) | (3±1) | |

Un autre facteur a été étudié: Anxiété-Dépression, 60% et 62% des patients présentaient respectivement des tendances dépressives et souffraient d'une anxiété importante. [Tableau 9]

Tableau 9 : Répartition et étude des symptômes dépressifs

| Type de neuroleptique selon la génération | Neuroleptiques typiques (première génération) | Neuroleptiques atypiques (seconde génération) |
|---|---|---|
|---|---|---|

3.3.2 Les caractéristiques des neuroleptiques

Nous avons enregistré 2 groupes de patients avec des « durées de DST » proches de l'admission ($2 \pm 1,9$ jours), et loin de l'admission (34 ± 44 jours), la différence est

| facteur | I | | | |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| les symptômes | 1 | 2 | 5 | 9 |
| intensité [-] | [1-6] | [2-6] | [2-6] | [2-7] |
| intensité [±] | (3 ± 1) | (4 ± 2) | (3 ± 1) | (3 ± 2) |

significative entre ces durée ($p=0,007$).

(84%) de patients étaient sous antipsychotiques de Ière génération contre (16%) étaient sous des neuroleptiques de IIème génération [Tableau 10]. L'association de neuroleptique la plus fréquente était de : haldol-nozinan avec (66%). [Tableau 11]

Tableau 10 : Présentation des types de neuroleptiques selon leur génération

| | | |
|--|--|--|
| Les noms commerciaux des neuroleptiques | Nozinan®(lévomépromazine), Haldol®(halopéridol), Largactil®(chlorpromazine), Loxapac®(loxapine) | Zyprexa®(olanzapine), Solian®(amisulpiride), Risperdal® (rispéridone) |
|--|--|--|

Tableau 11 :Répartition des patients selon le nombre de neuroleptiques prescrits, et selon le type d'association.

| Nombre de neuroleptique prescrits | 1neuroleptique | 2neuroleptiques | 3neuroleptiques |
|--|----------------|-----------------|-----------------|
| Nombre de patients | 6 | 24 | 2 |
| pourcentages | 19% | 75% | 6% |
| Types d'association 2neuroleptiques | pourcentages | | |
| Haldol-nozinan | 66% | | |
| Risperdal-nozinan | 4% | | |
| Largactil-nozinan | 26% | | |
| Zyprexa-nozinan | 4% | | |
| Total | 100% | | |
| 3neuroleptiques | | | |
| Haldol-solian-nozinan | 50% | | |
| Largactil-nozinan-loxapac | 50% | | |

Notre étude a enregistré que (53%) des patients étaient sous antipsychotiques par voie orale (**Figure 3**).

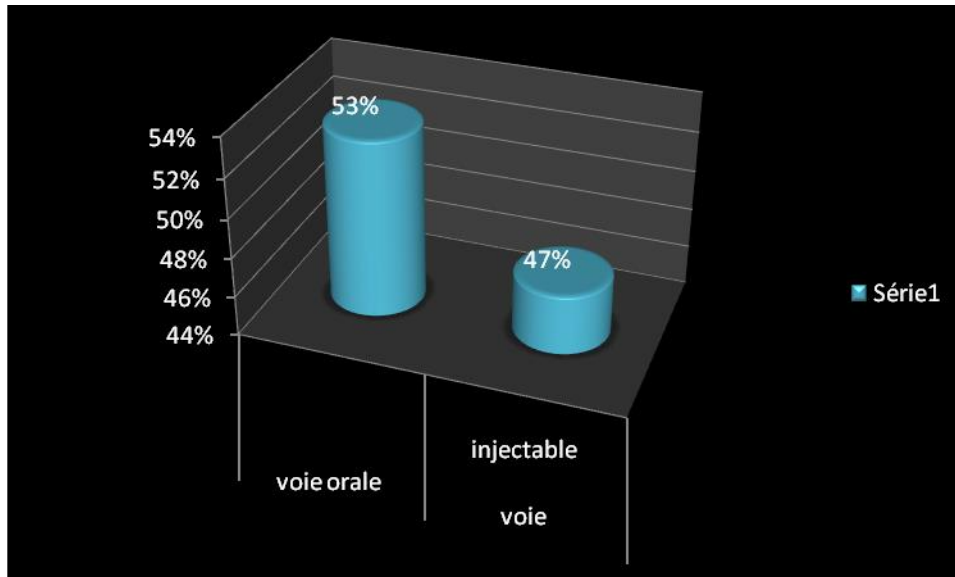


Figure 3 : Répartition des voies d'administration du traitement neuroleptique.

Le test de corrélation n'a révélé aucune association significative entre le choix de la voie d'administration et l'intensité de la pathologie ($p=0,9$), ni avec la « durée du DST » ($p=0,5$).

La **Figure 4** présente le lien entre cortisol post dex et les autres variables collectées ("Age", "Durée Traitement", "Durée d'admission" et "Nombre d'admission"). Il n'existe aucune corrélation significative entre Cortisol Post dex et ces variables quantitatives.

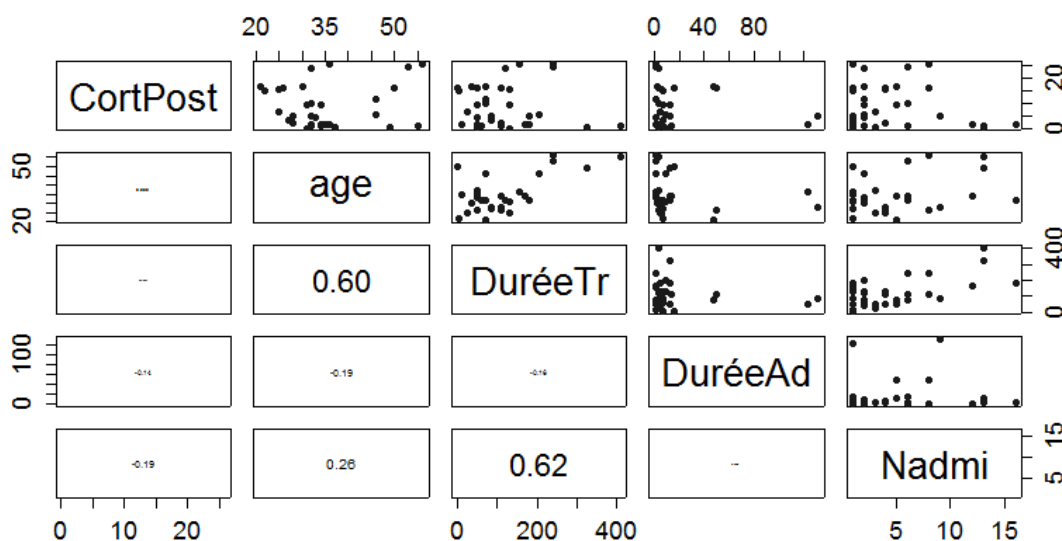


Figure 4 : Lien entre le cortisol post dex « CortPost » et les autres variables collectées ("Age", "DuréeTr", "DuréeAd" et "Nadmi").

Durée Tr : durée du traitement

Durée Ad : durée d'admission

Nadmi : nombre d'admission

Cette figure indique qu'il n'existe aucune corrélation significatif avec le taux de cortisol post dex (CortPost) et avec :

-L'âge avec $r=0,099$

-la durée du traitement (DuréeTr) avec $r=-0,031$

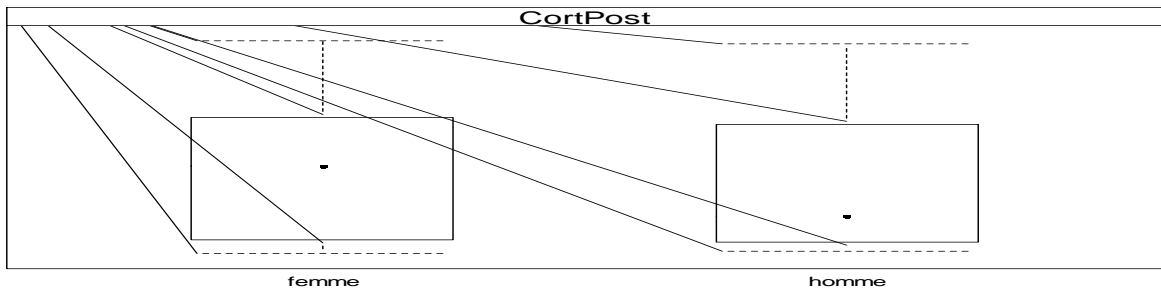
-la durée de l'admission (DuréeAd) avec $r=-0,14$

-le nombre d'admission (Nadmi) avec $r=-0,19$

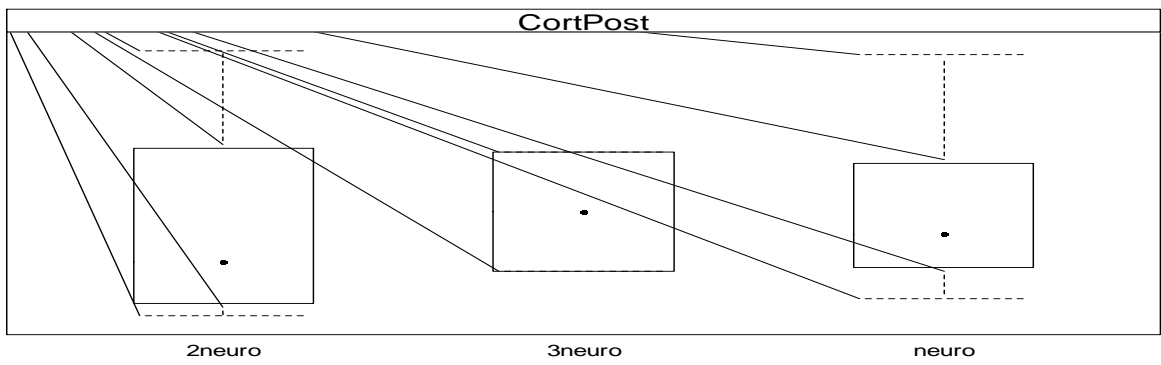
P obtenu est de ($p>0,05$)

De même, des boxplots ont été réalisé entre Cortisol Postdex et les variables qualitatives (Sexe, Voies d'administrations, Posologie, Type de neuroleptique et Nombre de neuroleptique), aucune corrélation n'est identifiée entre les variables qualitatives (Sexe, Voies d'administration, Posologie, Type de neuroleptique et Nombre de neuroleptique). (**Figure 5**).

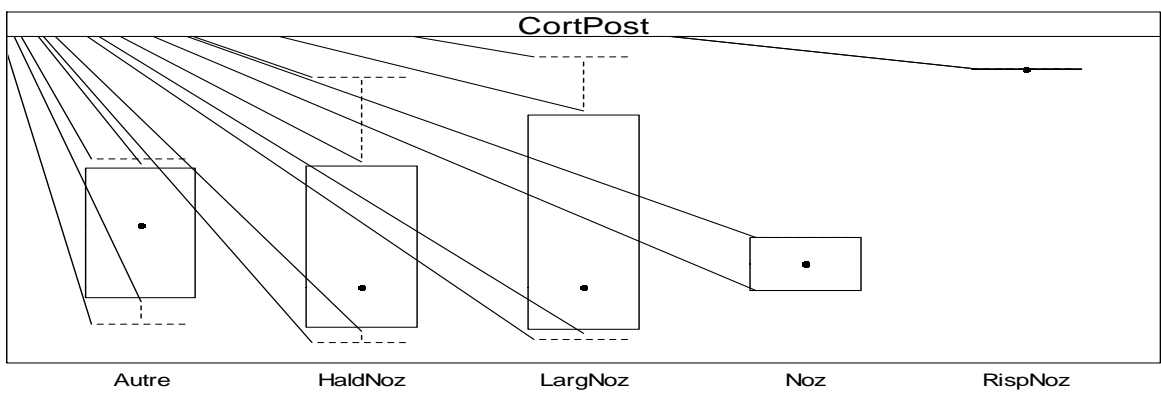
sexe



nombre de neuroleptiques



type de traitement



Posologie

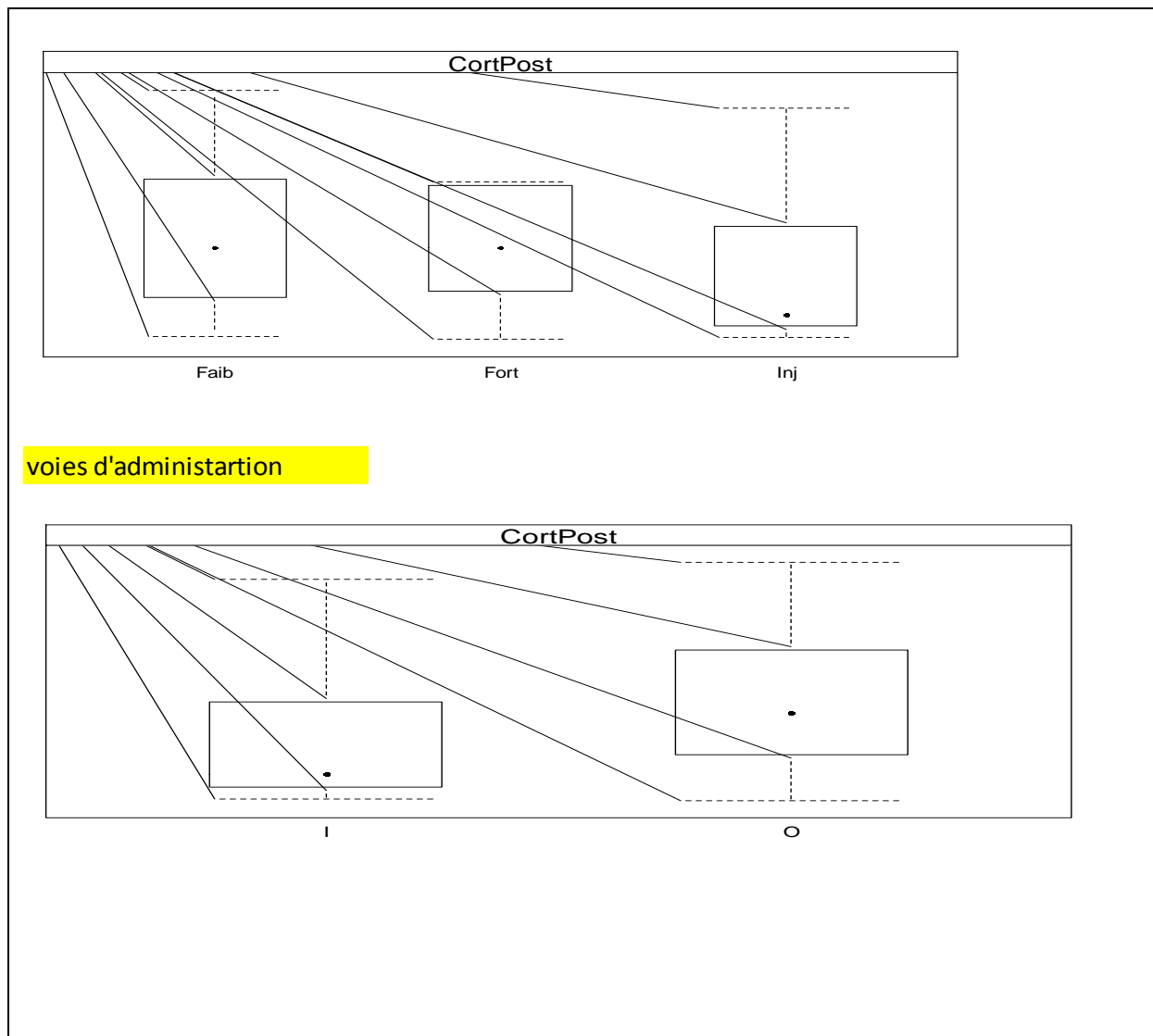


Figure 5 : Schéma représentatif des boxplots entre le CortPost et les variables qualitatives (Sexe, Voies, Posologie, Tneuro et Nneuro)

CortPost= cortisol post dexamethasone

Tneuro= type de neuroleptique

Nneuro= nombre de neuroleptique

2neuro= 2neuroleptiques

3neuro= 3neuroleptiques

Neuro= 1neuroleptique

HaldNoz= Haldol-Nozinan

LargNoz= Largactil-Nozinan

Noz= Nozinan®(lévomépromazine)

RisNoz= Risperdal-Nozinan

Faib= Faible

Inj= Injectable

I= Injectable

O= Orale

Deux analyses de la variance confirment la non-corrélation entre CortPost dex et les deux variables qualitatives. One-way ANOVA : $F_{1, 30} = 2.8$, non significatif « n.s. » pour Voies et $F_{2, 29} = 1.2$, n.s. pour Posologie)

Les résultats de la sélection de modèle linéaire ont indiqué qu'aucune des variables explicatives mesurées ne pourrait expliquer le niveau de Cortisol Post dex.

Sur la base du Cp de Mallow, la sélection des variables explicatives à l'aide du package « gam » permet d'identifier les variables potentiellement influentes sur la réponse Cortisol Post dex. (**Figure 6**)

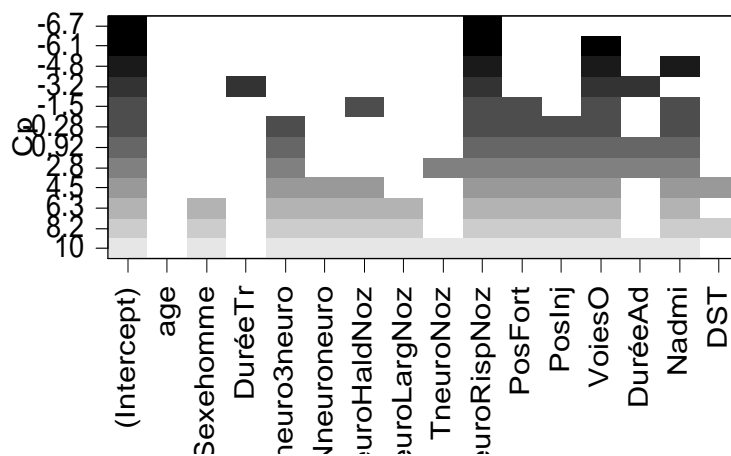


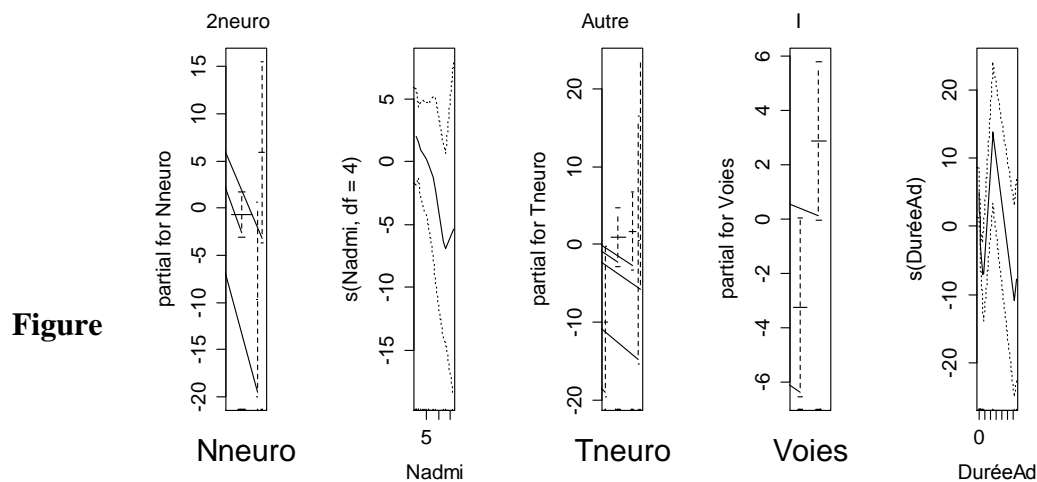
Figure 6 :

Représentation des variables les plus explicatives grâce au package « gam »

La sélection des variables explicatives ou non explicatives s'est faite à la base de l'intensité de la couleur. Par exemple : la « VoiesO » est plus explicative que le « DST »

L'utilisation du package « gam » a permis d'élaborer un modèle non linéaire avec Cortisol Post dex comme réponse et le « Nombre de neuroleptique, Nombre d'admission, Type de neuroleptique, Durée d'admission et la voie d'administration » comme variables explicatives. **(Figure 7)**

Les résultats indiquent que le type de médicament et son nombre ne sont pas significatifs ($p > 0.1$), tandis que la voie d'administration et le nombre d'admission sont significatifs avec ($p < 0.08$) et ($p < 0.09$) respectivement. **(Figure 7)**



7: Représentation du modèle non linéaire avec le Cortisol Post dex et le « Nombre de neuroleptique, Nombre d'admission, Type de neuroleptique, Durée d'admission et la voie d'administration »

Nous avons réalisé un test de corrélation entre le taux de cortisol post dex et la durée de DST mais aussi entre la voie d'administration et l'intensité de la pathologie, aucune association n'est obtenue par ces deux tests avec ($p=0,4$), et ($p=1$) respectivement.

Nous n'avons enregistré aucune prescription de médicament qui ne faisait partie de la gamme psychiatrique, et qui pouvait altérer la réponse du DST.

4 DISCUSSION

La présente enquête comporte beaucoup d'avantages :

- La fiabilité du diagnostic : les données obtenues sur les pathologies provenaient du diagnostic d'un médecin spécialiste en psychiatrie en s'appuyant sur les critères diagnostiques du DSM-IV. (APA, 1994)
- notre recherche s'est déroulée en milieu hospitalier, cet avantage rapporte à l'étude une assurance vis-à-vis des informations (traitement et caractéristiques de prescription, et durées).
- L'originalité de l'étude : peu d'études voire aucune réalisées dans cet établissement ne se sont intéressées aux patients qui ont vécu la décennie noire, ni à la susceptibilité qu'elle ait influencée l'état mental de ces malades.
- le choix du sujet : aucune recherche n'a étudiée les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) provoqué par le test de suppression à la dexaméthasone chez des schizophrènes en Algérie.
- L'étude expérimentale du DST et traitement s'est basée sur les avis contradictoires Arana GW *et al.*, 1985 qui ont affirmé que les neuroleptiques n'affectaient pas le résultat du test de suppression à la dexaméthasone (DST), de Dewan MJ *et al.*, 1982 qui assuraient à leur tour que la non suppression du cortisol après le DST pourrait être dû au traitement neuroleptique, et de Tandon R *et al.*, 1991 qui ont trouvé une diminution du taux de non suppression du cortisol après le DST après un traitement neuroleptiques, et sur le fait qu'aucun de ces chercheurs n'a évoqué les caractéristiques de ces traitements (type de traitement, voies d'administrations, posologie, type de thérapie, durée de traitement)

Cette étude comporte deux parties : la première avait pour but d'établir un profil épidémiologique de 100 patients admis au service d'urgence de l'hôpital psychiatrique et qui avait vécu la période sanglante. Les résultats de cette approche seront présentés en dessous.

D'abord l'effectif de cette étude était de 100 patients, ce nombre ne reflétait pas le nombre exact de gens qui souffrent encore de cette période, ni du nombre de troubles mentaux résultants de cette décennie sanglante, et ceci pour diverses raisons :

- La distance entre le lieu d'habitat des patients et l'établissement hospitalier : l'hôpital psychiatrique Abou Bakr Er-razi est la seule structure hospitalière de référence en psychiatrie dans le nord est algérien, et vu que 50% des patients admis sont de l'extérieur de la ville, ceci pose un problème majeur pour le déplacement des malades.
- La culture des algériens : les troubles psychiatriques en Algérie est un domaine encore tabou, le citoyen algérien n'aborde pas ce sujet avec liberté. La société aperçoit les patients qui consultent ou sont admis dans un hôpital psychiatrique comme les « fous de l'asile », ce qui pousse les gens à ne pas consulter.

Dans notre série, les sujets étaient majoritairement des hommes avec 61% de l'effectif total. Ce résultat est en accord avec celui de Chakali M *et al.*, (1999) qui ont trouvé une majorité masculine avec 95 patients soit un taux de 60% dans l'hôpital psychiatrique de Blida (Chakali M *et al.*, 1999), toutefois nous pouvons trouver des explications pour la faible représentation des femmes :

- Un grand nombre d'algérien aperçoit la femme encore comme une mère, une épouse, une ménagère pas plus surtout dans les zones rurales, donc même en cas de trouble psychiatrique grave la famille de la patiente refuse son internement.
- la femme algérienne qui consulte ou passe un séjour en psychiatrie rencontre beaucoup de problèmes au sein de sa famille : divorce, abandon de la famille.
- La persistance des tabous à propos des maladies mentales et le refus d'accepter le statut invalidant de la pathologie qui font que les femmes ne sont pas hospitalisées, même lorsque la nécessité s'impose (Pr Kacha F, 2009)

- la dépendance économique et sociale vis-à-vis des hommes : dans la plupart des familles algériennes la femme dépend financièrement de l'homme pour s'acheter des médicaments ou consulter des médecins.

D'autres hypothèses neurologiques peuvent argumenter ce résultat. En effet, il existe des différences entre le cerveau masculin et féminin, à commencer par le poids, le cerveau masculin est plus gros d'environ 9 % (Brizedine L, consulté 2014). Le médecin français Paul Broca a calculé une différence de 181g entre le poids moyen des cerveaux des hommes (1325 g) et des femmes (1144 g) (Vidal C, 2014). De ces constats, les scientifiques ont affirmé que la femme avait une capacité mentale moindre. En réalité, les deux sexes ont un nombre égal de cellules cérébrales. Simplement, chez la femme, ces cellules sont maintenues comme dans un corset à l'intérieur d'un crâne plus petit, et leur densité est supérieure. (Brizedine L, consulté 2014)

Sur le plan anatomique de nouveaux outils tels que la tomographie par émission de positons (PET) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettent désormais de voir l'intérieur du cerveau. Ces techniques ont permis aux spécialistes de documenter un tableau étonnant de différences fonctionnelles, structurelles, chimiques, génétiques et hormonales entre le cerveau féminin et le cerveau masculin. Nous avons ainsi appris l'existence de différences dans la sensibilité cérébrale au stress et au conflit.

Les hommes et les femmes n'utilisent pas les mêmes zones, ni les mêmes circuits pour résoudre les problèmes, employer le langage, expérimenter et emmagasiner une même émotion forte. (Brizedine L, consulté 2014)

Des études post-mortem et des études d'imagerie neuronale in vivo, indiquent que les hommes présentent des volumes plus importants au niveau du cortex préfrontal médian, du gyrus para-cingulaire, des amygdales, de l'hypothalamus et des ventricules. (Jimenez J, 2009)

La recherche d'aujourd'hui révèle que les maladies liées au stress affectent les hommes et les femmes différemment. Dr Sullivan un neuroscientifique comportemental et un assistant professeur au département de psychiatrie de l'Université de Montréal a révélé : que les femmes traitent et interprètent le stress et les émotions différemment des hommes. Il explique aussi que l'amygdale, une structure responsable du traitement des émotions et de la régulation de la sécrétion d'hormones (**Figure 8**), est présente à la fois dans l'hémisphère gauche et

l'hémisphère droit chez les deux sexes (Mammouth magazine, 2009), mais le traitement physiologique des stimuli positifs ou négatifs diffèrent des deux hémisphères cérébraux selon la valence émotionnelle des stimuli (Sirigu A, consulté 2014). Les scanographies du cerveau montrent que le stress n'active pas les mêmes régions de l'amygdale chez les hommes et les femmes. (Mammouth magazine, 2009)

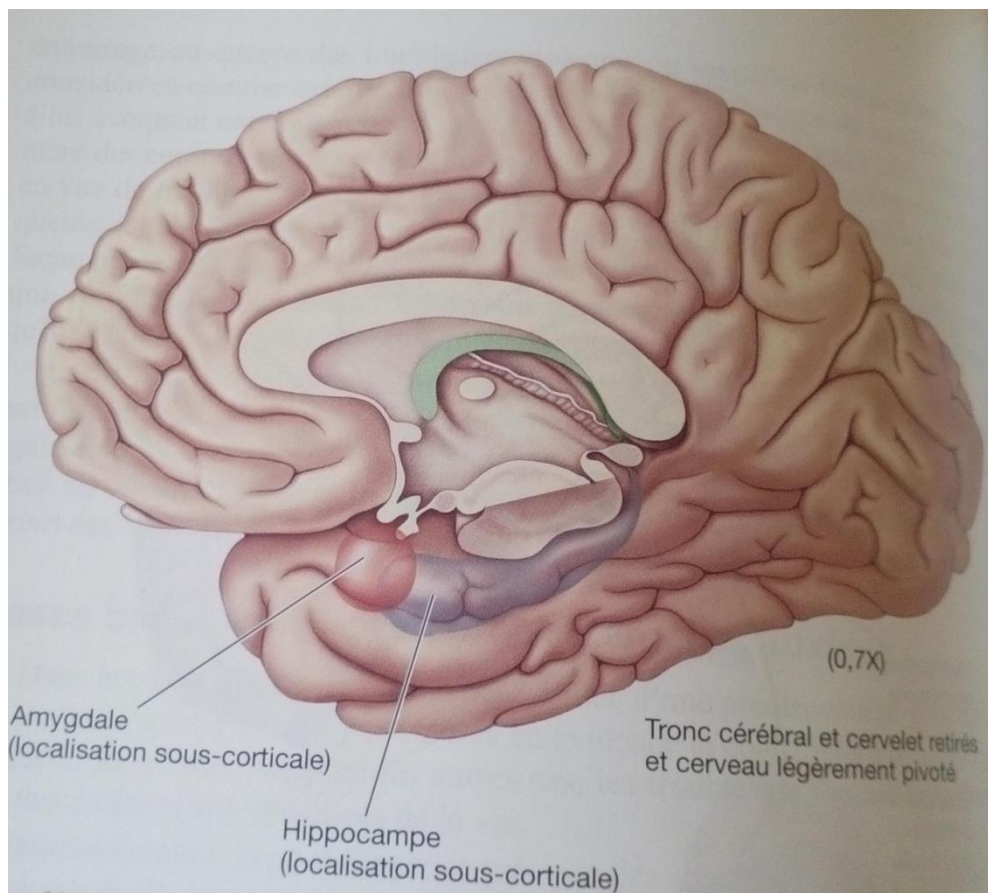


Figure 8: Localisation de l'amygdale (Bear MF *et al.*, 2010)

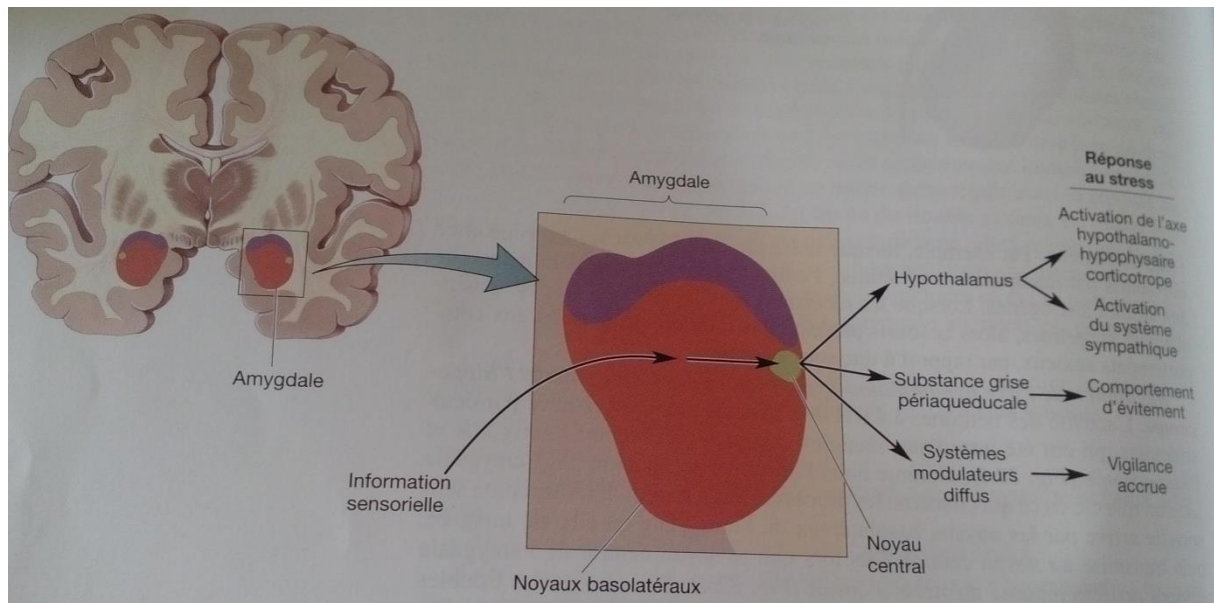


Figure 9 : Contrôle de la réponse au stress par l'amygdale (Bear MF *et al.*, 2010)

Les hormones sexuelles influencent aussi cette répartition, elles exercent deux fonctions, la première dans le développement et la différenciation sexuelle, et la deuxième, particulièrement l'œstrogène qui est impliquée dans la régulation des

affectent les systèmes majeurs de neurotransmetteurs, notamment la dopamine, la sérotonine et l'acétylcholine. De nombreuses études cliniques, épidémiologiques et neurochimiques suggèrent un rôle protecteur de l'œstrogène dans quelques maladies psychiatriques. (Jimenez J, 2009)

Il ressort de cette synthèse une inégale exposition aux événements traumatiques entre les deux sexes, les hommes étant davantage soumis à des expériences traumatiques que les femmes (Breslau N *et al.*, 1998 ; Kessler RC *et al.*, 1995). D'après une étude menée sur des hommes et femmes exposés à des événements traumatiques, les chercheurs ont recueillis un nombre moyen d'exposition significativement différent entre les hommes et les femmes : respectivement 5,3 et 4,3. (Lysaker H, 2007)

En 1995, Kessler *et al.*, notaient une différence significative entre les deux sexes à partir de trois événements seulement. Néanmoins, selon le type d'événement traumatique considéré, cette disparité s'accroît, s'annule ou s'inverse. Les enquêtes

systématiques de population suggèrent que le taux d'exposition à des expériences potentiellement traumatiques est relativement élevé dans la population générale, avec des prévalences situées autour de 60% pour les hommes et de 51% chez les femmes.(Kessler RC *et al.*, 1995)

80% des patients recrutés pour cette étude provenait de zones rurales, ce taux n'était pas due au hasard, en fait cette population constituait une proie privilégiée des exactions terroristes. Dans ces zones, la pauvreté et l'analphabétisme étaient toujours présentes. Les réflexes de solidarité, le support et le soutien social qui devaient structurer une capacité mais surtout une volonté de résistance aux agressions, étaient absents (Boudarene M, 2001).Comme il été mentionné dans la rubrique (patients et méthode),les patients n'avaient pas subi d'agression direct de la part des terroristes, mais pire que ça, ils vivaient entourer ou avec des terroristes, ressentaient tout le temps une peur de mourir ou de se blesser, ne pouvaient pas se déplacer sans la crainte de se confronter aux terroristes, quelques-uns des patients avaient perdue des êtres chers, tous ces facteurs ont contribué dans le développement de troubles psychiatriques graves, avec un taux important de schizophrène (65%).

Des résultats de plusieurs travaux de recherche suggèrent que beaucoup de schizophrènes ont été exposés à un traumatisme significatif dans leur vie, non seulement après, mais également avant le début de leur maladie. (Lysaker H, 2007)

Les séquelles physiques et sensorielles des attentats et le niveau de stress ressenti au moment de la confrontation à l'événement traumatique apparaissent nettement corrélés à la présence de troubles psychologiques et à la consommation de médicaments psychotropes, et ce quels que soient l'âge, le sexe ou les antécédents psychologiques des sujets (Rouillon F *et al.*, 2001). Tant sur le plan de la santé mentale que de la vitalité ou du fonctionnement social et émotionnel, la qualité de vie des victimes se dégrade après un traumatisme. (Jolly A, 2003)

En 1993, Resnick HS *et al* ont constaté que près de trois quart des 47 schizophrènes qui vivaient dans la communauté, rapportaient une exposition à un événement traumatique. En 1991, une étude menée sur 50 réfugiées cambodgiens enfuis aux Etats-Unis à cause de la terreur infligé par leur gouvernement, 48 d'entre eux présentaient des troubles dissociatifs et 40 souffraient de dépression. (Bernstein Carlson E *et al.*, 1991)

Les études qui se sont intéressées aux facteurs déclenchant la schizophrénie, portent un intérêt majeur à l'étude de l'environnement en tant que facteur de risque est

tentent de comprendre par quel mécanisme il produit un impact sur le développement de la maladie. L'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer un mécanisme particulier par lequel ces facteurs agissent. Existe-t-il une voie d'action commune ou chaque facteur a-t-il sa voie propre ? Plusieurs hypothèses ont été avancées : parmi elles, l'hypothèse dopaminergique qui serait liée à un stress chronique dont plusieurs facteurs pourraient être à l'origine (rejet social et discrimination, traumatismes, . . .). (Demily C *et al.*, 2007)

Le traumatisme engendré par le terrorisme n'était pas le seul facteur qui a déclenché toutes ces pathologies, d'autres éléments psychologiques (décès d'un proche, déception sentimentale, divorce) socioéconomiques (chômage) ont favorisé aussi le développement de maladies psychiatriques. Dans le même sens, des chercheurs considèrent plusieurs prédispositions physiques, psychologiques et socioéconomiques comme des facteurs de risques pour le développement de maladies psychiatriques (Norris F *et al.*, 2001). Les facteurs de stress après l'événement traumatique peuvent nuire à la récupération des victimes et contribuer à les fragiliser et il devient ainsi moins en mesure de faire face aux événements successifs vécus dans sa vie. (Brillon P, 2004)

Les médias algériens ont joué un rôle dans l'installation de la terreur et le sentiment d'insécurité dans l'esprit des patients, 70% des événements traumatisants vécus par les patients étaient dues à l'information médiatique ; l'information étant mal véhiculée elle a généré un sentiment de peur. L'acte terroriste est devenu un fait « surmédiatisé » (Jarret R *et al.*, 1984), il a accentué la rupture de l'équilibre social des sujets (Boudarene M, 2001 ; Desmeules J *et al.*, 2005). Une étude indique que la couverture médiatique télévisée d'événements traumatisants tels que les attaques terroristes de 11septembre2001 pouvaient avoir des impacts secondaires significatifs sur la santé mentale du public. Selon les auteurs de cette étude, les personnes exposées à des images traumatisantes pouvaient développer des symptômes dépressifs.(Desmeules J *et al.*, 2005)

Le trouble de stress post-traumatique (SSPT) se développe en réponse à un événement de la vie stressant et traumatisant (Sautter FJ *et al.*, 2003), sa principale caractéristique est le développement de symptômes spécifiques faisant suite à l'exposition à un facteur de stress traumatique extrême impliquant le vécu direct et personnel d'un événement pouvant entraîner la mort, constituer une menace de mort ou une blessure sévère, représenter des menaces pour sa propre intégrité physique ;

ou consécutif au fait d'être témoin d'un événement pouvant occasionner la mort, une blessure ou une menace pour l'intégrité physique d'une autre personne ; ou consécutif au fait d'apprendre une mort violente ou inattendue, une agression grave ou une menace de mort ou de blessure subie par un membre de la famille ou de quelqu'un de proche (critère A).(APA, 1994)

Malgré le degré de stress ressenti par ces malades, les médecins psychiatres n'ont diagnostiqué chez aucun malade le Syndrome de Stress Post Traumatique(SSPT) et ceux en se basant sur les critères diagnostics du (SSPT) du DSM IV. (APA, 1994)

Ce résultat affirme que toutes les victimes ne développaient pas un PTSD à la suite d'une exposition traumatique, quelle qu'elle soit (Ursano RJ *et al.*, 1994). L'absence de patients souffrants de PTSD est peut être due à l'absence d'agression direct vis-à-vis des malades, Gidron Y, (2002) affirme que le SSPT se développait chez 18% à 50% des victimes directes d'attaques terroristes.

La prise en charge chimio thérapeutique de ces patients se constituée de la prescription de cocktail de traitement psychotrope formé de :

4.1 Les neuroleptiques : prescrits chez tous les schizophrènes et les patients admis pour des troubles psychotiques induits. Les neuroleptiques (NL) sont des médicaments symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils traitent les manifestations d'une psychose aiguë ou chronique. (Phillipe, consulté 2014)

En améliorant l'état psychique ils:

- aident à la prise en charge des patients atteints de psychose
- améliorent leur qualité de vie
- facilitent leur adaptation sociale

Récemment le terme « antipsychotique » a été introduit pour les nouveaux neuroleptiques. (Phillipe, consulté 2014)

4.1.1 Rappel de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie est née à partir de deux observations cliniques : d'une part, la découverte empirique de l'efficacité de la chlorpromazine, suivie en 1963 par les travaux de Carlsson A *et al.*, 1963, puis une douzaine d'années plus tard par ceux de Seeman P *et al.*, 1976, qui ont mis en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine et, surtout, l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D2 ; d'autre part, l'observation dès 1958 par Connell P,

1958 d'états délirants aigus après administration d'amphétamine (qui accroît la libération de dopamine et également de noradrénaline).

4.1.2 Action pharmacologique des neuroleptiques

Les NL diminuent le fonctionnement des neurones dopaminergiques (ils sont antagonistes dopaminergiques non sélectifs des récepteurs post- synaptiques)

Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles : celle des D1 et celle des D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4).

Les NL bloquent aussi d'autres récepteurs (Phillipe, consulté 2014):

-adrénergiques (effet hypotenseur orthostatique et sur le rythme cardiaque)

-cholinergique (diminution des sécrétions...)

-Histaminergique (sédation + baisse de la vigilance)

4.1.1 Principaux effets des neuroleptiques sur le système nerveux central (Phillipe, consulté 2014)

- Effet sédatif

C'est un effet bénéfique sur les symptômes schizophréniques suivants : agitation délirante ou maniaque...

- Effet antipsychotique

Réduction de la symptomatologie délirante et hallucinatoire en quelques jours ou quelques semaines. C'est l'effet thérapeutique majeur de ces médicaments;

- Effet anti déficitaire

Il limite l'apragmatisme souvent rencontré dans les psychoses chroniques.

4.2 Les antidépresseurs

Les antidépresseurs ont été prescrits surtout pour les patients dépressifs ou pour les TOC, ce sont des psychotropes susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée dans ses manifestations cliniques les plus graves. (Senon JL, 2003)

Chez les personnes déprimées, on remarque que le niveau de certains neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline est anormalement bas provoquant ainsi la dépression. Les antidépresseurs agissent donc directement sur ces neurotransmetteurs, ce qui permet à ceux-ci de demeurer en quantité suffisante dans la synapse. (Bear MF *et al.*, 2010)

Il existe trois grandes classes d'antidépresseurs dans l'arsenal pharmacologique : ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),

antidépresseurs tricycliques et les IMAO (Inhibiteurs de la monoamine-oxydase). (Bear MF *et al.*, 2010)

4.2.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Actuellement les ISRS, sont la classe d'antidépresseurs les plus prescrites. Comme tous médicaments. (Bear MF *et al.*, 2010)

Effet principal : Inhibition de la recapture de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT). La puissance respective des différents IRSS sur cette recapture est variable. Ils sont sélectifs de la recapture de la sérotonine ceci ne signifie pas qu'ils n'ont aucun effet sur la recapture d'autres neurotransmetteurs mais que l'effet sur la sérotonine apparaît pour des concentrations plus faibles que l'effet sur les autres neurotransmetteurs. (Grima M, 2008)

4.2.2 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Les effets immédiats de ces molécules seraient dus au blocage de la recapture de la noradrénaline(NA) et de la sérotonine (5HT). Toutefois d'autres effets ont été décrits : inhibition de la recapture de la Dopamine, effet sur les récepteurs histaminergiques et muscariniques. (Grima M, 2008)

4.2.3 Les antidépresseurs IMAO (Inhibiteurs de la monoamine-oxydase)

La mono amine oxydase (MAO) est un enzyme intracellulaire, fixé sur la membrane des mitochondries; dans le système nerveux.

On distingue deux formes de MAO : la MAO-A et la MAO-B : la (MAO A) a comme substrat préférentiel la NA et la 5 HT. La (MAO-B) a comme substrat préférentiel la Phényléthylamine.

La plupart des IMAO sont non ou peu spécifiques et inhibent les 2 MAO, et l'effet antidépresseur est lié à une inhibition de la MAO-A. (Grima M, 2008)

4.3 Les anxiolytiques

Les anxiolytiques sont utilisés pour réduire le niveau d'anxiété chez tous les patients. Tous les anxiolytiques connus agissent en modifiant la transmission synaptique au niveau du système nerveux central. Dans ce contexte les médicaments utilisés appartiennent à deux classes pharmacologiques distinctes : les benzodiazépines, et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. (Bear MF *et al.*, 2010)

4.3.1 Les benzodiazépines

Le GABA est l'un des neurotransmetteurs inhibiteurs majeurs du système nerveux. Les récepteurs GABA_A représentent des canaux chlore sensibles au GABA, ces

derniers présentent un nombre de sites où des substances endogènes ou exogènes peuvent moduler leur activité. Les benzodiazépines se fixent sur l'un de ces récepteurs provoquant un l'effet du GABA (**figure 14**) et produire donc une inhibition.

Les benzodiazépines sont des traitements extrêmement efficaces contre les formes aiguës de l'anxiété. (Bear MF *et al.*, 2010)

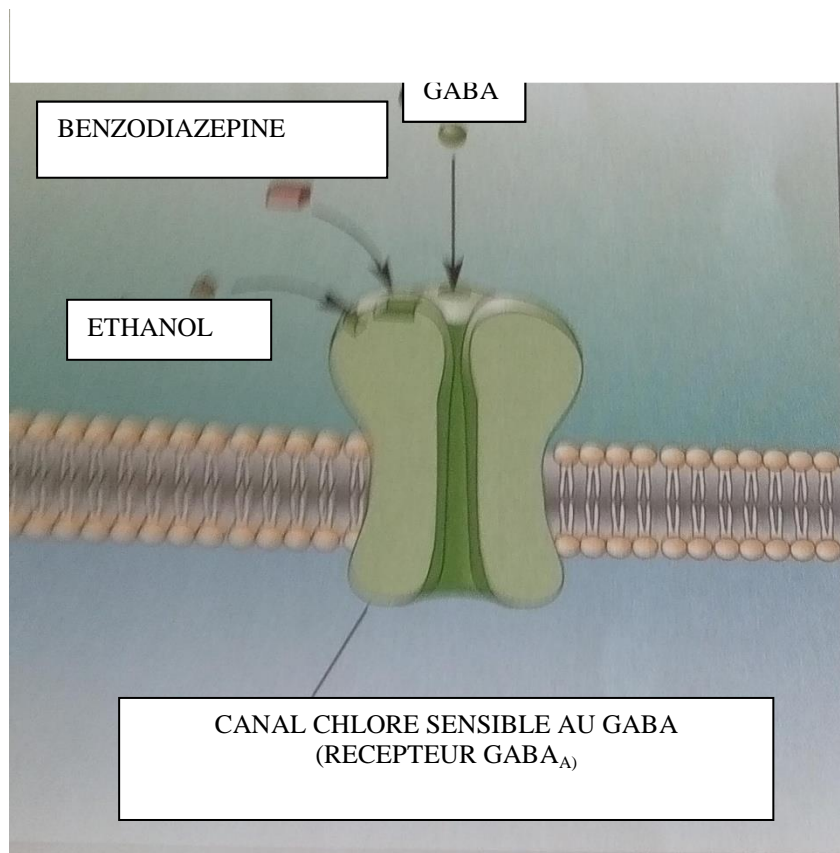


Figure 10 : Mécanisme d'action des benzodiazépines avec légère modification (Bear MF *et al.*, 2010)

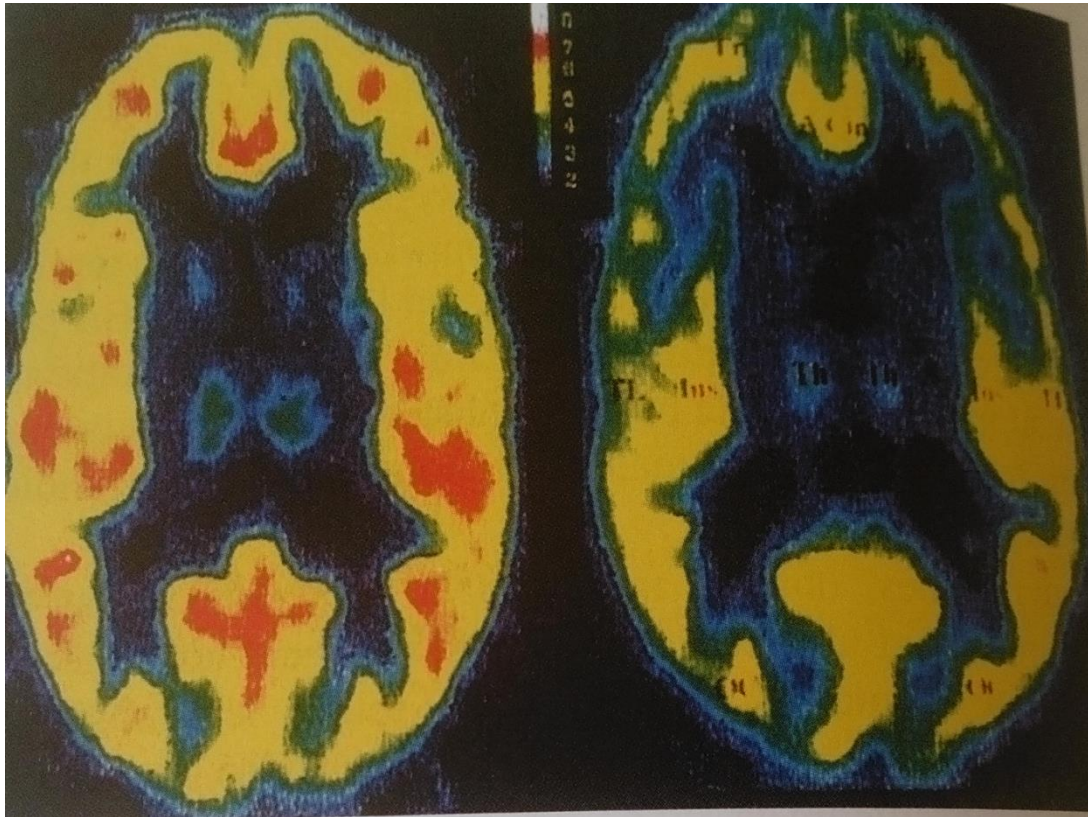


Figure 11: Réduction de la fixation des benzodiazépines radioactives au niveau cérébral chez un patient souffrant de troubles anxieux (Bear MF *et al.*, 2010)

Ces images comparent la fixation des benzodiazépines radioactives chez un sujet normal (à gauche) et chez un patient souffrant d'anxiété (à droite). Le code de couleurs illustre le nombre de sites de fixation (les couleurs chaudes témoignent d'un nombre de sites de fixation élevé ; les couleurs froides, d'un faible nombre de sites)

Nous avons enregistré des taux importants de rechutes surtout chez les schizophrènes et patients présentant des troubles psychotiques induits (**Tableau 5**). Il ressort de cette enquête un échec de la structure hospitalière vis-à-vis de la prise en charge de ces patients car sa seule préoccupation se posait sur le comportement du patient dans le service, l'effet du traitement et notamment ces effets indésirables. Il n'y'avait pas de travail sur la réhabilitation et la réintégration sociale du patient après sa sortie, pas d'information continue sur les risques d'un arrêt thérapeutique.

La structure hospitalière n'était pas la seule responsable des rechutes, le rejet et l'incompréhension de la part des familles en était aussi responsable, les malades étaient soit errants dans la nature, ou bien repliés dans un coin, car leur évolution dans le temps ne comportait aucun moyen de resocialisation ou de ré-insertion, des chercheurs affirment que lorsque les victimes reçoivent peu de soutien de la part de

leurs proches, lorsque ces derniers sont incrédules envers elles, les blâment ou les culpabilisent, leurs symptômes pouvaient s'aggraver et leur capacité d'adaptation diminuaient.(Desmeules J *et al.*, 2005 ; Boisvert W, 2000)

Il y'avait aussi beaucoup d'arrêts thérapeutiques de la part des patients suite à l'amélioration ressentie de leur état et sans avis médical, cet arrêt était due aussi au prix exagérés de certains médicaments et dont la plupart n'étaient pas remboursés par la sécurité sociale. Plus de 90% des patients n'avaient pas changé leur lieu d'habitat après la tragédie, leur retour à ces endroits leur rappelait les événements traumatisants.

Le chômage, l'analphabétisme, la pauvreté, tous ces facteurs ont favorisé aussi les rechutes.

La deuxième partie du travail consiste à mettre en évidence le niveau de stress chez les patients schizophrènes et son impact sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se produit lorsque l'homéostasie est menacée par des facteurs de stress physiques (Manojlović-Stojanoski M *et al.*, 2012) et métaboliques tel que : défi immunitaire, la douleur et l'hypoglycémie (Herman JP *et al.*, 2003 ; Palkovits M *et al.*, 1980) ou émotionnel (Manojlović-Stojanoski M *et al.*, 2012). Ces facteurs constituent des agents de stress aigus exigeants une réponse immédiate de l'axe (HHS).(Herman JP *et al.*, 2003 ; Palkovits M *et al.*, 1980)

Le stress est donc un phénomène intrinsèquement adaptatif grâce auquel nous pouvons continuer à respirer et à nous reproduire. Pourtant, bien que les réponses au stress aigu soient saines, le stress chronique risque de mener à des dysfonctionnements potentiels de tous les systèmes biologiques. Quand les concentrations d'hormones de stress sont trop élevées ou trop faibles, l'adaptation normale se transforme en mal adaptation. (Paul Juster R *et al.*, consulté 2014)

Selon le Dr Hans Selye dans les années 30, le stress se distingue en trois phases, la phase d'alarme qui est une réaction de survie immédiate dans laquelle l'individu mobilise très rapidement ses ressources (catécholamines)(Selye H, 1936 ; 1976). Suivie de la phase de résistance c'est durant cette phase que l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien s'installe en activant la sécrétion des hormones glucocorticoïdes par les glandes corticosurrénales. (Delbende *et al.*, 1992 ; Linkowski *et al.*, 1987)

Situées juste au-dessus des reins, les glandes surrénales sont formées de deux parties : une sorte de coquille, la corticosurrénale, et le centre, la médullosurrénale. La corticosurrénale sécrète une hormone stéroïdienne, le cortisol. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) contrôle la corticosurrénale en libérant un peptide, la *corticotropin-releasing hormone* (CRH) (encore appelée *corticolibérine* ou *corticotropin-releasing factor*, CRF), dans le réseau des capillaires. La CRH parcourt la faible distance la séparant de la tige pituitaire où, en 15 secondes environ, elle stimule la sécrétion de *l'hormone adrénocorticotrope*, ou *adrenocorticotrophichormone* (ACTH). L'ACTH passe dans la circulation sanguine et atteint la corticosurrénale où, en quelques minutes, elle stimule la libération de cortisol (**Figure 12**). (Levine S, 2005)

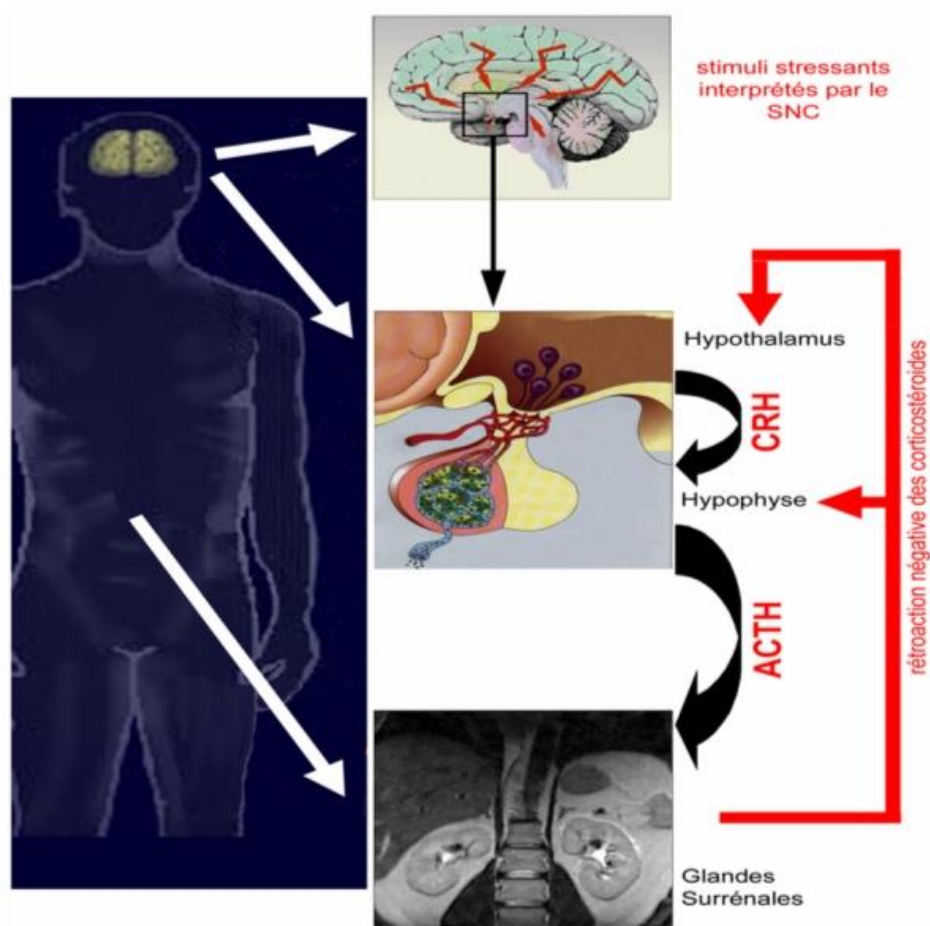


Figure 12 : Réponse au stress (Vinet J, 2005)

Un stress interprété par le cerveau active la production de CRH par l'hypothalamus. Le CRH provoque la production et le relâchement d'ACTH dans le système sanguin. Cette hormone active des récepteurs sur les glandes surrénales et ces dernières produisent les corticostéroïdes

qui, par l'entremise des récepteurs GR, vont exercer une rétroaction négative sur l'hypothalamus et l'hypophyse et ainsi empêcher une hyper activation de l'axe.

À partir d'un certain seuil, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur les structures cérébrales et limitent ainsi la durée d'exposition de l'organisme à ces stéroïdes, afin d'en minimiser les effets délétères (effets cataboliques, et immunodépresseurs). Keller-Wood *et al.*, 1984 ont montré que l'activité et la réactivité de l'axe corticotrope dépendent des deux types de récepteurs (Mineralo Receptor et glucocorticoid Receptor). Il est classiquement bien établi que les GR contrôlent la sécrétion des corticostéroïdes en réponse à une stimulation. (Boyle M *et al.*, 2006, Dallman MF *et al.*, 1994)

Afin de mesurer le niveau de stress et son impact sur l'axe (HHS) chez les patients de cette étude, nous avons utilisé un test de freination (suppression) du cortisol par l'administration de la dexaméthasone à faible dose (0,5mg). Ce test est connu pour sa capacité à contrôler l'intégrité des organes de rétrocontrôle (hypothalamus-hypophyse) (Fulla Y *et al.*, 2009), par l'activation des récepteurs glucocorticoïdes hypophysaires.(Pariante CM *et al.*, 2001)

Le résultat de ce test a révélé 56% de l'échantillon présente une non suppression du cortisol après le test de suppression à la dexaméthasone (DST), autrement dit, malgré l'administration d'un corticoïde de synthèse (dexaméthasone) analogue au cortisol mais avec un effet inhibiteur de l'ACTH environ 40 fois plus puissant que le cortisol (Fulla Y *et al.*, 2009), l'axe HHS de ces patients n'a pas répondu à cette administration et n'a pas diminué le niveau de cortisol sanguin.(Fulla Y *et al.*, 2009)

Ce taux important de non suppression est nettement supérieur aux valeurs découvertes par (Berger M *et al.*, 1984), et (Dewan MJ *et al.*, 1982), (Herz MI *et al.*, 1985), mais aussi des valeurs estimées par divers autres chercheurs (entre 11% et 55%).(Dewan MJ *et al.*, 1982 ; Dewan MJ *et al.*, 1985 ; Asnis GM *et al.*, 1986 ; Baumgartner A *et al.*, 1986 ; Holsboer F *et al.*, 1987 ; Coryell W *et al.*, 1989 ; Coryell W *et al.*, 1992)

Ce constat nous pousse à chercher les facteurs qui ont pu influencer ces données, on peut déjà écarter les anomalies liées à la glande surrénale (tumeur surrénale : syndrome de Cushing)(Fulla Y *et al.*, 2009)ou hypophysaire (un adénome hypophysaire, tumeur hypophysaire)(Fulla Y *et al.*, 2009), susceptibles d'influencer les résultats de ce test, aussi à part le traitement neuroleptique, les patients n'ont pris

aucun médicament qui pouvait altérer le résultat du DST et qui ne faisait pas partie de la gamme psychiatrique, des études ont noté une relation entre l'âge et le résultat du DST (Stangl D *et al.*, 1986 ; Nelson WH *et al.*, 1984) ou les anomalies de l'axe HHS mais ce facteur est exclu vu la non corrélation de celui-ci avec le taux de cortisol post dex.

Aucun des patients ne souffraient d'obésité extrême, cette dernière a été associée à l'hyperactivité de l'axe HHS. (Fulla Y *et al.*, 2009)

Un autre facteur qui peut être étudié avec sérieux est la prise de traitement antipsychotique, en effet, (Dewan MJ *et al.*, 1982) ont assuré que la non suppression du cortisol après le DST pourrait être dû au traitement neuroleptique, (MacMaster FP *et al.*, 2007), et (Pariante CM *et al.*, 2004 ; Pariante CM *et al.*, 2001) ont affirmé que les neuroleptiques affectent le volume de la glande hypophysaire responsable de la sécrétion de l'hormone adénocorticotrophine (ACTH), cette dernière incite la glande surrénale à libérer le cortisol.

En effet, 100% de notre échantillon était sous traitement neuroleptique, l'efficacité de ce dernier peut différer selon les modalités de sa prescription: la voie d'administration, la posologie, le nombre de neuroleptique prescrits, et le type de neuroleptique.

4.4. La classification des neuroleptiques (type de neuroleptiques)

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique. La pertinence de la distinction selon ce second critère est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En fait, les effets cliniques d'un neuroleptique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs.

Selon la structure chimique des neuroleptiques nous distinguons deux classes de médicaments antipsychotiques (Franck N *et al.*, 2005) :

4.4.1. Neuroleptiques de première génération (typiques)

Il existe quatre principales classes de neuroleptiques de première génération :

- les *phénothiazines* : (Nozinan® (lévomépromazine) et Largactil® (chlorpromazine)), la structure chimique de cette classe détermine une activité antipsychotique importante, elle possède aussi un effet sédatif qui est associé à de sérieux effets végétatifs.

- La classe des *butyrophénones* : Haldol® (halopéridol), cette classe se caractérise par une action prolongée du fait de sa longue demi-vie et par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2. (Franck N *et al.*, 2005)

Du côté de leur mode d'action, tous ces neuroleptiques bloquent les récepteurs de la dopamine D2. (Stahl SM, 2002)

Malgré qu'ils appartiennent à la même génération de neuroleptiques, et ils ont le même mode d'action, mais ils ont des effets thérapeutiques différents. On commence par Nozinan® (lévomépromazine) et Largactil® (chlorpromazine), ils ont un effet sédatif c'est-à-dire une action sur l'agitation et l'angoisse au prix d'effets indésirables surtout végétatifs. A leur opposé, vient l'Haldol® (halopéridol) qui a un effet incisif, il est capable de couper les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire au prix d'effets secondaires extrapyramidaux. Il est capable de réduire l'intensité des symptômes dès la première semaine de traitement avec 50% (Harvey PD *et al.*, 1991). Donc il existe un intérêt fondamental de l'association classique entre un neuroleptique sédatif (lévomépromazine) à un neuroleptique incisif (halopéridol) pour traiter les épisodes psychotiques aigus où délire et agitation sont intriqués. (Franck N *et al.*, 2005)

4.4.2. Neuroleptiques de seconde génération (atypiques)

Les neuroleptiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

Celle des *dibenzodiazépines* (clozapine, olanzapine), et les *benzisoxazoles* (rispéridone), ces deux classes possèdent des effets incisifs très marqués, associés des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables. (Franck N *et al.*, 2005)

4.5. La voie d'administration des neuroleptiques (Franck N *et al.*, 2005)

Il existe deux voies d'administrations : orale à travers les comprimés ; gélules ; gouttes ; sirop, injectable par des injections intramusculaires (IM) ou intraveineuses (IV). Les différences entre ces deux voies sont:

- Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la

substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé. En outre, les neuroleptiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible. (Franck N *et al.*, 2005)

- Administrés sous forme intramusculaire, les neuroleptiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes et en plusieurs jours, ce qui autorise des administrations espacées. (Franck N *et al.*, 2005)

Le [Tableau 11], illustre les principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération.

Tableau 11 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération. (Thibaut F, 2003)

| Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI) | Voie d'administration | Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique) |
|---|-----------------------|--|
| Phénothiazines aliphatiques Chlorpromazine | Orale ou IM | 2-4 h (orale) |
| | | 15-30 min (IM) |
| Lévomépromazine | Orale ou IM | 1-3 h (orale) |
| | | 30-90 min (IM) |
| Butyrophénones et substances apparentées Halopéridol | Orale ou IM | 2-6 h (orale) |
| | | 30 min (IM) |

4.6. Le nombre de neuroleptique prescrits

L'association de neuroleptiques recouvre plusieurs aspects, à savoir (Khan AN, 2005) :

- une association de molécules (exemple : une phénothiazine sédatrice + une butyrophénone incisive),
- une association de formes galéniques (exemple : des prises orales + des injections intramusculaires),
- une association de formes à pharmacocinétique différente (exemple : neuroleptique + neuroleptique à action prolongée)

Néanmoins l'association de plusieurs neuroleptiques lors d'un traitement d'une schizophrénie peut avoir des effets thérapeutiques importants (Khan AN, 2005):

- * Réduction des effets secondaires du fait de basse concentration d'un seul médicament ou une annulation des effets opposés.
- * Des médicaments avec des mécanismes d'action différents pour contrôler le même trouble peuvent avoir des effets thérapeutiques complémentaires.
- * Les médicaments ont des effets spécifiques sur divers symptômes cibles et de ce fait, plus d'un médicament est requis pour traiter tous les symptômes qu'un patient peut avoir : Peu de neuroleptiques pourront répondre seuls à la diversité des symptômes d'une entité pathologique.
- * Un autre intérêt à retenir : le deuxième neuroleptique vient corriger des effets induits par le premier traitement. Nous en voulons pour exemple l'association entre une molécule incisive (anti-délicante) ou à effet réducteur qui se verrait adjoindre une molécule désinhibitrice pour corriger l'apragmatisme qu'elle suscite.
- * Les auteurs relevaient toutefois une bonne amélioration de la symptomatologie positive et négative de la psychose chez les sujets recevant la combinaison de neuroleptiques et une diminution du score (BPRS).

Malgré les différences qu'existent entre ces précédentes modalités, et l'intérêt thérapeutique qui en résulte contre les symptômes psychotiques, notre étude a prouvé que ces paramètres n'ont pas influencé le test de suppression à la dexaméthasone (non suppression /suppression du cortisol). En effet, aucune association significative n'a été enregistrée entre les variables quantitatives (âge, Durée de traitement, Durée d'admission et Nombre d'admission) ou qualitatives

(Sexe, Voies d'administrations, Posologie, Type de neuroleptiques et Nombre de neuroleptique) et le taux de cortisol post dex.

En essayant d'approfondir l'analyse des données en utilisant le package « gam », nous avons obtenu une association significative de la voie d'administration des neuroleptiques ($p=0,08$) avec le taux de cortisol post dex. Malgré l'intérêt thérapeutique qu'apporte la voie d'assimilation des médicaments au traitement de la maladie, notre étude affirme appuie le résultat d'Arana GW *et al.*, 1985 et de Carroll BJ *et al.*, 1981 ; autrement dit le traitement neuroleptique n'a pas influencé le résultat du DST , mais contredit celui de Dewan MJ *et al.*, 1982 ou Tandon R *et al.*, 1991.

Une observation importante vient confirmer ce résultat, la **(Figure 6)** illustre l'assemblage des variables les plus explicatives avec le taux de cortisol post dex, elle affirme aussi que la durée du DST n'explique pas le taux de cortisol post dex, ce paramètre est très important car la durée entre l'admission du patient (prise de traitement) et le moment où le test de suppression à la dexaméthasone a été réalisé peut être révélateur de l'effet des neuroleptiques sur ce test. Afin de confirmer cette observation, un test de corrélation de Pearson a été réalisé ($p=0,4$).

Tous ces constats argumentent l'hypothèse que le stress est un facteur important susceptible d'influencer la non suppression du cortisol après le DST (Baumgartner A *et al.*, 1985; Mück-Seler D *et al.*, 1999), tous les patients de cette recherche souffraient de schizophrénie ; les symptômes de cette pathologie peuvent déclencher une angoisse et peuvent être une source de stress et de souffrance considérables (Llorca PM, consulté en2014). Cette hypothèse a été confirmée par la présence de symptômes positifs (60%), et négatifs (59%) dont les intensités sont importantes dans cet échantillon.

Pour prouver que le type de stress jouait un rôle primordial dans les anomalies du DST, nous avons répartis les patients en plusieurs groupes selon le type d'événement stressant enregistré à partir des dossiers **(Tableau 6)**, cette opération a révélé que le taux de non suppression, ainsi que l'intensité de la pathologie et le nombre d'admission présentait des changements selon le type d'événement **(Tableau 6)**.

Nous remarquons dans ce tableau que la moitié de l'échantillon avait des problèmes familiaux, ces derniers pouvaient être des problèmes entre les frères et sœurs qui se traduisaient par des combats corporels sans fin qui sont très fréquents vu les régions de provenance des patients (zones rurales pour 80% des patients, ils sont durs), aussi

le divorce des parents, ou abandon familial. Ce facteur a agi d'une manière néfaste sur l'intensité de la pathologie, et le taux de non suppression.

75% des patients ont été réadmis à l'hôpital suite à une rechute symptomatique même au moment de l'étude ; ces patients ont rencontré après leur sortie de sérieux problèmes qui sont à l'origine d'une amplification du niveau symptomatique(Liorca PM, consulté en 2014): problèmes familiaux, perte de travail(ces patients ont connu le plus d'admission, ce sont de jeunes hommes âgés entre 25ans et 35ans, généralement pour fuir ces conditions lamentables rencontrées à l'extérieur vu leur jeune âge(**Tableau 6**)), absence de structure de réinsertion ou de réhabilitation ; les patients étaient soit errants dans la rue où ils se faisaient taper dessus ou insulter par les citoyens et leur seul souhait était de réintégrer l'hôpital. Ce type de facteur éventuellement stressant est caractérisé dans les résultats par « le nombre d'admission ».

Les arrêts thérapeutiques dus aux couts exagérés des médicaments étaient un autre motif de ré-hospitalisation. L'arrêt thérapeutique brutal peut engendrer des apparitions de d'autres symptômes ou l'amplification d'anciens symptômes. Des chercheurs ont confirmé cette hypothèse grâce au BPRS. (Katherine M *et al.*, 1990)

La présence de symptômes dépressifs au sein de cet échantillon peut expliquer ce taux élevé de non suppression. (Munro JG *et al.*, 1984 ; Sawyer J *et al.*, 1984)

Même dans le service où ils étaient admis, les patients n'étaient pas à l'abri de rencontrer d'autres facteurs stressants : les visites rares voire inexistantes pour quelques-uns des familles, plus de 90% des malades sont dépendants de la caféine et le tabac surtout, ils en reçoivent de manière courante de la part des infirmiers et les agents de sécurité, le problème qui se pose ici c'est quand ils sont en manque des fois ; ils sont agités et développent un niveau de stress important.

Haskett RF *et al.*, 1984 ; et Baumgartner A *et al.*, 1985, ont indiqué que les anomalies du DST pouvaient être dues à un autre type de stress qui le « stress d'hospitalisation », en fait les neuroleptiques devraient exercer leur effet antipsychotiques et antistress lors de l'admission, et donc et ceci prend du temps, notre échantillon a la chance de présenter des durées de DST différentes : proche de l'admission ($2\pm 1,9$ jours), et loin de l'admission (34 ± 44 jours) ; les constats de cette recherche révèlent que quel que soit la durée, elle n'a aucun effet sur le résultat du DST.

L'incidence élevée de non suppression indique aussi que le traitement prescrit par les médecins n'a pas abouti à la diminution du niveau de stress, si on considère que le cortisol est l'hormone du stress (Maggioa M *et al.*, 2013), ni l'intensité des symptômes positifs. Cette étude a pour obligation de trouver les raisons de l'inefficacité chimio thérapeutique :

- L'ignorance des facteurs déclenchant la pathologie, certes l'étiologie de cette pathologie reste encore méconnue ; mais des chercheurs ont mis au point un model stress (milieu de vie, prise de toxine, événements stressants) et vulnérabilité (facteurs congénitaux, génétiques) qui fait encore référence pour expliquer la survenue de la maladie (Berna F, 2010). En effet, plus de 90% de l'échantillon ont vécu la période du terrorisme, vivaient en milieu rural où la pauvreté et l'analphabétisme étaient au quotidien, et 8% de l'échantillon avaient des antécédents familiaux. Cette étude est consciente que les facteurs génétiques ou congénitaux ne peuvent pas être maîtrisés, mais il est important que les praticiens aient connaissance de l'incidence élevée de traumatismes chez les patients souffrant de schizophrénie et qu'ils sachent que ce domaine doit être évalué, bien que de manière progressive et sensible.(Lysaker PH, consulté 2014)
- Cette enquête a découvert (66%) de prescription d'Halopéridol-Lévomépromazine, ce taux important de prescription n'était pas due à l'intérêt thérapeutique qu'apporte cette association à la pathologie (Rector NA, 2010), mais ce n'est qu'une prescription adaptée à tous les patients.
- 100% des patients qui souffraient de symptômes dépressifs importants et qui présentaient une non suppression du cortisol après le DST n'avaient pas d'antidépresseurs pour atténuer ces symptômes dans leur prescription.
- Plus de 84% des patients étaient sous antipsychotiques classiques (1^{ère} génération ou typiques), malgré l'intérêt thérapeutique de ces médicaments (Franck N *et al.*, 2005), mais l'introduction de plus de neuroleptiques de 2^{ème} génération (atypiques) ça apporterait de meilleurs résultats, ce qui a été déjà prouvé. (Khan AN, 2005)
- La non corrélation de la voie d'administration du traitement et l'intensité de la pathologie est une autre raison à prendre en considération car le bon choix de la voie d'assimilation du traitement peut être efficace contre l'intensité des

symptômes. Par exemple : par sa vitesse de résorption et sa biodisponibilité (Franck N *et al.*, 2005), la voie injectable est la plus efficace pour diminuer le degré l'intensité de la pathologie.

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude nous a confirmé que la tragédie qu'a vécue l'Algérie est hors du commun, et que le traumatisme engendré de cette crise et ses retombés sur la santé mentale et l'équilibre social est difficile à mesurer. Tous les algériens gardent une part de souvenirs sanglants dans leurs mémoires. Les patients de cette étude nous ont témoigné les conséquences dramatiques sur leur état mental.

L'étude épidémiologique a révélé que la majorité de l'échantillon était masculine, et 65% des malades souffraient d'une schizophrénie.

La particularité que fait la présente enquête outre le résultat de l'effet des neuroleptiques sur le DST, est la mise en évidence d'une prise en charge hospitalière insuffisante vis-à-vis de ces patients.

En effet, la très forte positivité du DST (56%) qui est supérieure à celle trouvée dans la littérature chez les schizophrènes, et l'absence d'effet des neuroleptiques sur le DST, soutiennent d'idée abordée dans l'article que les schizophrènes sont hyper stressés, et malheureusement ils ne sont pas soignés comme ils devraient l'être.

Suites aux résultats de cette étude, nous affirmons que l'efficacité du traitement antipsychotique dépend de la qualité du travail qu'effectue le praticien avec le patient ; par la connaissance de son niveau de stress, la prescription du ou des traitements adaptés aux symptômes et leurs intensités, ensuite placer la meilleur prise en charge.

Et comme perspectives, nous proposons :

- améliorer la qualité de vie des patients schizophrènes au sein et en dehors de l'établissement hospitalier d'Annaba.
- Poursuivre cette recherche en effectuant les dosages suivants :
 - Dopamine, sérotonine, glutamate, GnRh
- Proposer un model animal développant les symptômes négatifs de la schizophrénie, en administrant la PCP (phencyclidine), qui un anesthésiant introduite en 1950, maintenant elle est considérée comme une drogue, provoquant chez l'individu des symptômes similaire à ceux de la schizophrénie (positifs et négatifs). Induire une association de deux neuroleptiques : atypique+typique à ce model, et observer l'évolution symptomatique pendant une période.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington. 4th Ed : DC: APA Press ; 1994.

Arana GW, Baldessarini RJ, Omsteen M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Arch. Gen. Psychiatry 1985 ; 42 : 1193-1204.

Asnis GM, Eisenberg J, Lemus C, Halbreich U. The dexamethasone suppression test in schizophrenia – A study and review. Neuropsychobiology 1986 ; 15 : 109-113.

Axelson D, Doraiswamy P, McDonald W, et al. Hypercortisolaemia and hippocampal changes in depression. PsychiatryRes1993%7;163-73.

Banki C, Bisette G, Arato M, et al. CSF corticotrophin-releasingfactor-likeimmunoreactivity in depression and schizophrenia. Am JPsychiatry 1992; 144:873-77

BAUD Patrick. CONTRIBUTION A L'HISTOIRE DU CONCEPT DE SCHIZOPHRENIE. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en médecine. La Faculté de Médecine de l'Université de Genève. Thèse no 10339. 2003.

Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I. The dexamethasone suppression test in depression, in schizophrenia, and during experimental stress. BiolPsychiatry 1985 ; 20:675– 679.

Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I. Serial dexamethasone suppression tests in psychiatric illness: part I. A study in schizophrenia and mania. PsychiatryRes1986 ; 18:9-23.

Bear MF, Connors BW, Paradison MA. Neurosciences à la découverte du cerveau. 3^{ème} édition. France : édition Pradel, 2010, 881p.

Berger M, Pirke KM, Doerr P, et al. The limited utility of the dexamethasone suppression test for the diagnostic process in psychiatry. *Br J Psychiatry* 1984 ; 145-372.

Berna F. La memoire autobiographique et le self dans la schizophrénie. Thèse de doctorat en sciences. Strasbourg : Université de Strasbourg, 2010, 411p.

Bernstein Carlson E, Rosser-Hogan R. Trauma experiences, posttraumatic stress, dissociation, and depression in cambodianrefugee. *Am J Psychiat* 1991 ; 148(11) : 1548-1551.

Bernstein HG, Keilhoff G, Steiner J, et al. The Hypothalamus in schizophreniaresearch: no longer a wallflower existence. *The Open Neuro endocrinology Journal* 2010 ; 3 : 59–67

Boisvert W, editor. L'état de stress post-traumatique : le médecin du Québec ; 2000 ; 35 :51-57

Boudarene M. Violence terroriste en Algérie et traumatisme psychique. *Stress et trauma* 2001 ; 1(2) :91-98

BOUDEF M, LABIDI S, SAYAD S, MEGHERBI H, FECIH G, DOGHMANE S, YAHIOUCHE A. Etude épidémiologique des urgences psychiatriques la région d'Annaba. *JIP* 1997 ; 15 : 4-5

Boyle M, Kolber B, Vogt SK, et al. Ferebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *J Neurosci* 2006 ; 26: 19718.

Breier A, Buchanan RW. 1992. The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sci* 1992 ; 51 : 1527–1534.

Breslau N, Kessler R, Chilcoat H, Schultz L, Davis G, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: The 1996 Detroit area survey of trauma. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 626-632.

Brillon P, editor. Comment aider les victimes souffrantes de stress post traumatique. Guide à l'intention des thérapeutes. Montréal : les éditions Québecor ; 2004

Brizerdine L. les secrets du cerveau féminin. édition Grasset. P9

Belvederi Murri M, Pariante CM, Dazzan P, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psycho neuro endocrinology* 2012 ; 37 : 629–644.

Carlsson A, Lindqvist A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; **20**:140-4.

Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38:15–22.

Chakali M, Ait Mohand A. Un dispositif d'assistance médico psychologique aux victimes adultes des traumatismes majeurs à Blida. *Méd Catastrophe Urg Collectives* 1999 ; 2 : 188-91

Connell P. *Amphetamine psychosis*. London: Oxford University Press; 1958, 133p

Corcoran C, Walker E, Huot R, et al.
The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophrenia Bulletin*
2003 ;29 : 671–692.

Coryell W, Zimmerman M. HPA axis hyperactivity and recovery from functional psychoses. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 473-477.

Coryell W, Tsuang D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity and psychosis: Recovery during an 8-year follow-up. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149:1033-1039.

Dallman MF, Akana SF, Levin N, et al. Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann N Y Acad Sci* 1994 ; 746: 22-31; discussion 31-2, 64-7.

De Clercq M, Peuskens J. Les troubles schizophréniques. Oxalis (Bruxelles) : DeBoeck Supérieur, 2000, 554p

Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, Tranchand, et al. (1992). Glucocorticoids, transmitters and stress. *Br J Psychiatry* 1992 ; 160: 24-34.

De Leon M, McRae T, Tsai J, et al. Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy [letter]. *Lancet* 1988;2:391-2.

Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie.. *Annales Médico Psychologiques* ■■ (2007) ■■■

Desmeules J, Maltais D. Les médias en temps de catastrophe. In : Maltais D, Rheault MA, editors. *Intervention sociale en cas de catastrophe*. Canada : PUQ ; 2005 ; 370.

Dewan MJ, Pandurangi AK, Boucher ML, et al. Abnormal dexamethasone suppression test results in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139:1501-1503.

Dewan MJ, Pandurangi AK, Levy BF, et al. Are schizophrenics with abnormal dexamethasone suppression test results a distinct sub group? *Acta Psychiatr Scand* 1985 ; 72:274–277.

El Houari Jihane. Le Maroc compte près de 300.000 personnes atteintes de la schizophrénie - Le matin - Maroc - 15/03/2006. *En ligne* : http://www.santemaghreb.com/actualites/index.asp?id=300&texte=0306/mag_0306_34&action=lire

Franck N, Thibaut F. **Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques**. EMC 2005 ; 37-860-B-10.

Fulla Y, Guignat L, Dugué M-A, et al. Exploration biologique de la fonction corticotrope. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* 2009 ; 416 : 35-48.

Garner B, Pariante CM, Wood SJ, et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biological Psychiatry* 2005 ; 58 : 417–423.

Gidron Y. Posttraumatic stress disorder after terrorist attacks: a review. *J Nerv Ment Dis* 2002 ; 190 (2) : 118-121.

Gil-Ad I, Dickerman Z, Amdursky S, Laron Z. Diurnal rhythm of plasma beta-endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects. *Psychopharmacology* 1986 ; 88 : 496–499.

Grima M. Chapitre 5 : LES ANTIDEPRESSEURS. **Site** Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2004/2005. Mise à jour :

janvier 2008. En ligne : udsmed.u-strasbg.fr/.../pdf/.../DCEM3-Pharmaco_Chap5-Antidepresseurs_2008.pdf. Consulté en 2014.

Haskett RF, Zis AP, Albala AA. Clinical use of the dexamethasone suppression test. Presented at the 137th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Los Angeles, CA, May 1984 ; 5-11.

Harvey PD, Davidson M, Powchik P, Schmeidler J, McQueeney R, Kaminsky R, et al. The course and clinical predictors of treatment response in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991 ; 5 : 161-166.

Hastie T, Tibshirani R. Generalized Additive Models, Chapman and Hall, 1990.

Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:151-180.

Herz MI, Fava G, Molnar G. The dexamethasone suppression test in schizophrenia. *Psychosom Med* 1983 ; 45:79-80.

Holsboer F, V Bardeleben U, Wiedemann K, et al. Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression—implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol Psychiatry* 1987 ; 22:228-234.

Hurlemann R, Jessen F, Wagner M, et al. Interrelated neuro psychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state. *Psychological Medicine* 2008 ; 38 : 843–851.

Jablenski A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: Manifestation, incidence and course in different cultures. A world Health Organisation Ten country study. Psychol Med MonographSuppl 20. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.

Jansen LMC, Gispen-de Wied CC, Kahn RS. Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. Psychopharmacology 2000a ;149 : 319–325.

Jarret R, Moutet HP, Junod A. Le psychiatre et le terrorisme. Ann Med-Psychol 1984 ; 142(2) :248-254

Jiménez J. Les différences sexuelles dans l'activation cérébrale durant l'accomplissement de la tâche de rotation mentale chez les patients atteints de schizophrénie. Thèse en science biomédicale. Université de Montréal : École de médecine. Faculté des études supérieures, Aout, 2009.

Jolly A. Epidémiologie des PTSD. Journal International de Victimologie 2003 ; 2(1)

Kacha F. Psychiatrien santé mentale et société en Algérie. L'entretien du moi, 2009, p7.

Kahn R, Davidson M, Siever L, Sevey S, Davis K. Clozapine treatment and its effects on neuroendocrine responses induced by the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine. Biol Psychiatry 2002;26:935-8.

Katherine M, Putnam MA (by invitation), Philip D, et al. neuroleptic-discontinuation variables as predictors of treatment response in chronic schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1990;27:41A-179A.

Keller-Wood M.E, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 1984 ; 5: 1-24.

Kemali D, Maj M, Galderisi S, Ariano MG, Cesarelli M, Milici N, Salvati A, Valente A, Volpe M. Clinical and neuropsychological correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. *J. Psychiatry Res* 1985 ; 19 _4 : 587–596.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995 ; 52 :1048-1060.

KHAN AN. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques [thèse de médecine]. Genève : Université de Genève ; 2005.

Klomp A, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, et al. Hypothalamus and pituitary volume in schizophrenia: a structural MRI study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2001 ; 1–8.

Lalonde P. Le modèle Vulnérabilité-Stress et les interventions efficaces dans la schizophrénie. 2004. En ligne : http://www.club-association.ch/rehab/article_17.htm

Lammers CH, Garcia-Borreguero D, Schmider J, Gotthard U, Dettling M, Holsboer F, et al. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls: II. *Biol Psychiatry* 1995 ; 38:803–807.

Lassal Ghania. Psychiatrie : Plus de 3 millions d'Algériens souffrent de schizophrénie. *El Watan* 27 juin 2010. En ligne : <http://lequotidienalgerie.org/2010/07/05/psychiatrie-plus-de-3-millions-d%E2%80%99algeriens-souffrent-de-schizophrenie/>

Levauxa MN, Van der Lindenc, Larøia F, Danion JM. Caractérisation des difficultés dans la vie quotidienne de personnes souffrant de schizophrénie en rapport avec les facteurs cognitifs et cliniques. ALTER, European Journal of Disability Research 2012 ; 6 : 267–278

Levine S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. Psychoneuro-endocrinology 2005; 30, 939–946.

Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, et al. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effects of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65: 141-152.

Liorca PM. La schizophrénie. 2004. [En ligne]. In : Orphanet. Site disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>. (Page consultée le 14/11/2014).

Lysaker PH. Signification clinique et psychosociale d'une histoire de trauma chez les patients souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie. 2009. [En ligne]. In : International Society for Psychologic Treatments of Schizophrenias and other psychoses. Site disponible sur : <http://www.google.fr/url?url=http://www.isps-ch.org/fr/archives/congres/2007/textes%2520conferences/Lysaker%2520-%2520Signification%2520clinique%2520et%2520psychosociale.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=g5NzVKiCBtPTaKa6gKgO&ved=0CBQQFjAA&usg=AFQjCNHE51AdwaHgeY5hHMF3S33AMbKFw>. (Page consultée le 8/11/2014)

MacMaster FP, El-Sheikh R, Upadhyaya AR, Nutche J, Rosenberg DR, Keshavan M. Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naive first-episode schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 2007 ; 92 : 207–210.

Maggio M, Colizzi E, Fisichella A, Valentia G, Ceresinia G, Elisabetta Dall'Aglio E, et al. Stress hormones, sleep deprivation and cognition in older adults. *Maturitas* 2013 ; 76 :22– 44.

MAMMOUTH MAGAZINE, no6, mars 2009. En ligne : www.stresshumain.ca/mammoth-magazine.html. Consulté en 2014

Manojlović-Stojanoski M, Nestorović N, Ristić N, Trifunović S, et al. Pregnancy reduces the responsiveness of the pituitary–adrenal axis to dexamethasone. *Acta Histochemica* 2012 ; 114 : 562– 570

Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of Clozapine: the dopamine–serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989 ; 99 : 18–27.

Meltzer H. The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160:22-9.

Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research* 2010 ; 116 : 234–242.

Monestès JL. La schizophrénie mieux comprendre la maladie et mieux aider la personne : Odile Jacob, 2008, 208p.

Mormède P, Andanson S, Aupérin B, et al. Exploration of the hypothalamic–pituitary–adrenal function as a tool to evaluate animal welfare. *Physiology & Behavior* 2007 ; 92 : 317–339

Mück-Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Brzović Z. Plateletserotonin, plasma cortisol, and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1433-9.

Munro JG, Hardiker TM, Leonard DP. The dexamethasone suppression test in residuaschizophreniawithdepression. *Am J Psychiatry* 1984;141:250-252.

Myers ED. Serial dexamethasone suppression tests in male chronicschizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1994 ; 141:904-905

Narrow WE. Revisitedprevalenceestimates of mental disorders in the US: Usingsignificancriterion to reconcile 2 surveysestimates. *ArchGenPsychiatry* 2002;59:115–23.

Nelson WH, Orr Jr WW, Shane SR, Stevenson JM. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and age in major depression. *J Clin Psychiatry* 1984 ;45 :120–121

Nevid JS, Spencer A, Rhatus Beverly A, Greene. *Psychopathologie*. France : Pearson Education, 2009, 428p

Norris FH, Friedman MJ, Watson PJ, etal. 60,000 disastervictimsspeak: Part I. An empiricalreview of the empiricalliterature, 1981–2001. *Psychiatry* 2002 ; 65(3) : 207-239.

Overall JE, Gorham DR. The BriefPsychiatric Rating Scale. *PsycholRep* 1962 ; 10, 799 812.

Palkovits M, Zaborszky L, Feminger A, et al. Noradrenergic innervation of the rat hypothalamus: Experimental biochemical and electron microscopic studies. *Brain Res.* 1980;191:161-171.

Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol. Psychiatry* 2001 ; 49 : 391–404.

Pariante CM, Vassilopoulou K, Velakoulis D, et al. Pituitary volume in psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2004 ; 185 : 5–10.

Pariante CM, Dazzan P, Danese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C, et al. Increased pituitary volume in antipsychotic free and antipsychotic-treated patients of the AESOP first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology* 2005 ; 30 : 1923–1931.

Pariante CM. Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *Journal of Psychopharmacology* 2008 ; 22 : 76–81.

Paul Juster R, et al. **Le sexe et le genre dans la recherche sur le stress : la métamorphose d'un domaine.** [En ligne]. In : Instituts de recherche en santé du Canada. Site disponible sur : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/44734.html#a03>. (Page consultée le 14/12/2014).

Phillipe. Les neuroleptiques. En ligne : ifsi.paca.free.fr/cours/cours%20formateurs/.../Neuroleptiques.pdf . Consulté en 2014.

Rao ML, Strebel B, Halaris A, Gross G, Brauning P, Huber G, Marler M. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995 ; 57 : 21–39.

Rao L, Kolsch H. Effects of estrogen on brain development and neuroprotection-- implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:83-96.

R Development Core Team. *A language and Environment for Statistical Computing*. Vienna. 2014

Rector NA. *La thérapie cognitivo-comportementale « Guide d'information »*. Canada : Centre de toxicomanie et de santé mentale ; 2010.

Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psych* 1993 ; 61(6) : 984-991.

Rioux Alain. Défi et découvertes : le siècle de la schizophrénie et de la psychanalyse. *Bulletin Vers la santé mentale* 2011 ; 38. En ligne : <http://www.psychoresources.com/bibli/schizo1.html>

Risch SC, Lewine RJ, Kaline NH, Jewart RD, Risby ED, Caudle JM, Stipetic M, Turner J, Eccard MB, Pollard WE. Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1992 ; 6 : 95-100.

Rössler Wulf. Epidémiologie de la schizophrénie 1. *Forum Med Suisse* 2011;11(48):885-888

Rouillon F. et le GEP. Enquête épidémiologique sur les troubles psychiatriques en consultation spécialisée. *Encéphale* 1992; V: 739-42.

Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, et al. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11: 578–94.

ROUILLON F, BARRIER G, BARUFFOL E, et al. Présentation de l'étude épidémiologique des conséquences sanitaires des attentats (ECSAT). *S.O.S. Attentats*, 31 janvier 2001.

Rouillon F. *Les troubles dépressifs récurrents*. Paris: John Libbey Eutotext; 2003.

Rouillon F. Epidémiologie des troubles psychiatriques. *Annales Médico Psychologiques* 2008 ;166 : 63–70

Roy A, Pickar D, Doran A, et al. The corticotrophin releasing hormone stimulation test in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986;143:1393-7.

Ruffié Jacques. *Naissance de la médecine prédictive*. Odile Jacob, 1993, 477p

Ryan MC, Sharifi N, Condren R, et al. Evidence of basal pituitary– Adrenal over activity in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Psycho neuro endocrinology* 2004 ; 29 :1065–1070.

Sachar EJ, Kanter SS, Buie D, et al. Psycho endocrinology of ego disintegration. *American Journal of Psychiatry* 1970 ; 126 :1067–1078.

Sambo Luis Gomes. La journée mondiale de la Santé Mentale 2014. Organisation mondiale de la santé. Bureau régional de l'Afrique. En ligne : <http://www.afro.who.int/fr/rdo/allocutions/4327-message-du-dr-luis-gomes-sambo-directeur-regional-de-loms-pour-lafrique-a-loccasion-de-la-journee-mondiale-de-la-sante-mentale-2014.html>

Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochemical Research* 2003 ; 28 : 1735–1742

Sautter FJ, Bissette G, et al. Corticotropin-Releasing Factor in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) with Secondary Psychotic Symptoms, Nonpsychotic PTSD, and Healthy Control Subjects. *BIOL PSYCHIATRY* 2003;54:1382–1388

Sawyer J, Jeffries J. The dexamethasone suppression test in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1984 ; 45:399--402.

Seeman P, Lee T, Cha-Wong M, et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-9.

Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 32: 138-139, 1936.

Selye, H. (1976). *The Stress of Life*. New York: Mc Graw. Hill.

Senon JL. Les antidépresseurs. En ligne : senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/.../2cycle/.../Antidépresseurs.pdf . Consulté en 2014.

Sirigu A. Étude du rôle différencié de l'amygdale et du cortex ventro-médian dans le traitement des émotions chez l'homme « Analyse neuropsychologique, métabolique

et électrophysiologique ». Rapport de fin de recherche. En ligne :https://hal.archives-ouvertes.fr/docs/.../Sirigu_COG_152_4BB.pdf. Consulté en 2014.

STAHL SM. Psychopharmacologie essentielle. 2ème tirage ; 2002.

Stangl D, Pfohl B, Zimmerman M, Coryell W, Corenthal C. The Relationship between Age and A Test of Three Post-Dexamethasone Cortisol: Hypotheses. J Affect Disord 1986; 11: 185-197

Steen RG, Mull C, McClure R, et al. Brain volume in first-episodeschizophrenia: systematicreview and meta-analysis of mag- neticresonanceimagingstudies. British Journal of Psychiatry 2006 ;188 : 510–518.

Tandon R, Mazzara C, DeQuardo J, et al. Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricularenlargement, and outcome.Biological Psy-chiatry 1991 ; 29 :953–964.

Takahashi T, Suzuki M, Velakoulis D, et al. Increasedpituitary volume in schizophreniaspectrumdisorders. SchizophreniaResearch 2009 ; 108 :114–121.

Thibaut F. Psychoses. Guide du bon usage du médicament. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003. p. 962-83.

Tournikioti K, Tansella M, Perlini C, et al. Normal pituitary volumes in chronicschizophrenia. PsychiatryResearchNeuroimaging 2007 ;154 : 41–48.

Tribolet S, Paradas C. guide pratique de psychiatrie. 5ème édition revue : heures de France, 2000, 382p

Ursano RJ, Mccaughey BG, Fullerton CS, editors. Individual and Community Responses to Trauma and Disaster: The Structure of Human Chaos. New York : Cambridge University Press ; 1994

Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite-Baleriaux M, Leclercq R, Brasseur M, Copinschi G, Mendlewicz J. Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 1991 ; 48 : 348–356.

Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. Archives of General Psychiatry 2006 ; 63 : 139–149.

Vidal C. Le cerveau a-t-il un sexe ? En ligne : <http://eduscol.education.fr/cid47784/le-cerveau-a-t-il-un-sexe%...> (consulté en 2014)

Vinet Jonathan. Implication des calcium/calmoduline-dépendente kinases et du facteur neurotrophique BDNF dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. Doctorat en neurobiologie. Université Laval, faculté de médecine, 2005.

Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao B S, et al. Chronic stress induces on trasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. The Journal of Neuroscience 2002 ; 22 : 6810–6818.

Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. Psychological Review 1997 ; 104 : 667–685.

Walker EF, Walder DJ, Reynolds F. Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Development and Psychopathology* 2001 ; 13 : 721–732.

Walker E, Mittal V, Tessner K. 2008. Stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology* 2008 ; 4 : 189–216.

Wardle J, Steptoe A, Oliver G, et al. Stress, dietary restraint and food intake. *Journal of Psychosomatic Research* 2000 ; 48 : 195–202.

Yehuda R. *HPA Alterations in PTSD*. Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA : Elsevier, 2007

Whalley LJ, Blackwood CJE, Bennie J, Dick H, Blackburn IM, Fink G. 1989. Disturbed endocrine function in the psychosis. I. Disordered homeostasis of disease process? *Br. J. Psychiatry* 1989 ; 155 : 455–461.

Wik G. Effects of neuroleptic treatment on cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl glycol levels in blood. *J. Endocrinol* 1995 ; 144 : 425–429.

Yeap S, Thakore JH. Stress axis dysfunction in schizophrenia. *European Psychiatry* 2005 ; 20 : \$307-\$312

Yehuda R, Southwick S, Nussbaum G, et al. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:366-9.

Yehuda R. *HPA Alterations in PTSD*. R Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA, 2007

Yeragani VK. The incidence of abnormal dexamethasone suppression in schizophrenia: a review and a meta-analytic comparison with the incidence in normal controls. *Canadian Journal of Psychiatry* 1990;35:128–32.

Zarifian E. *Des paradis plein la tête* : Odile Jacob, 1994, 248p.

Zhang X Y, Zhou D F, Cao LY, et al. Cortisol and cytokines in Chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with Psycho pathology and response to antipsychotics. *Neuro psychopharmacology* 2005 ; 30 : 1532–1538.



Etude des troubles psychiatriques et leurs séquelles sur le système neuroendocrinien

RESUME

La schizophrénie est un problème majeur de santé publique dans le monde. En Algérie, près de 3 millions d'algériens souffrent de schizophrénie.

Elle a été signalée être associée à une activité anormale de l'axe hypothalamo hypophysosurrénalien (HHS). Ce dernier, est l'un des deux principaux systèmes de réponse au stress neuro endocrine.

S'il existe beaucoup de travaux qui ont traité le sujet de l'axe corticotrope et le stress, en Algérie peu de recherche voire aucune ne s'est intéressée à l'étude de l'effet du stress sur l'axe HHS chez des patients souffrants de troubles psychiatriques.

Notre étude s'est portée sur 100 patients admis au service d'urgence de l'hôpital psychiatrique Abou Bakr ER-Razi d'Annaba, dont la période du terrorisme a favorisé la persistance de leurs troubles psychiatriques ; afin d'établir leur profil épidémiologique.

Dans un second temps, notre recherche de thèse a voulu vérifier l'impact du stress, et du traitement neuroleptique sur l'axe HHS, après le test de suppression à la dexaméthasone chez 32 patients schizophrènes du groupe.

Notre étude épidémiologique a révélé qu'un jeune homme (61%), âgé entre 21 et 30 ans, résidant à Annaba, et sans niveau d'instruction ni d'emploi, est un patient schizophrène (65%), réadmis au service de psychiatrie suite à une rechute symptomatique plus de 3 fois au cours de la période d'étude.

Le résultat du test de suppression à la dexaméthasone a révélé un niveau important d'altération de l'axe du stress (HHS), suite à un taux important de non suppression du cortisol après le DST (56%). Cette étude a indiqué aussi, que le traitement neuroleptique n'a pas influencé les anomalies du test, ni la diminution du niveau de stress chez ces patients.

Notre travail a prouvé que cette période laisse encore des séquelles au sein de ces malades, les niveaux importants de non suppression, la non influence des neuroleptiques sur le test de suppression à la dexaméthasone a indiqué que ces malades sont hyper stressés, et pas traités comme ils devraient l'être.

Mots clés :

Troubles psychiatriques, épidémiologie, schizophrénie, test de suppression à la dexaméthasone, cortisol, neuroleptique, prise en charge, hôpital psychiatrique, urgences.

Kaarar Natjess :

www.nounou89@yahoo.fr