

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004



THESE N° 146/1

**RELATIONS ENTRE LE STRESS, LES
EVENEMENTS DE VIE ET L'AUTO-IMMUNITE.
ETUDE D'UNE POPULATION DE DIX PATIENTS
PORTEURS D'UN PEMPHIGUS VULGAIRE.**

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 25 octobre 2004

par

Laurent LADUGUIE

Né le 26 Octobre 1974 à TOULOUSE (Haute Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur J-P. CLEMENT.....- Président
- M. le Professeur R. GAROUX.....- Juge
- M. le Professeur C. BEDANE.....- Juge
- M. le Professeur T. PREUX.....- Juge
- M. le Docteur E. CHARLES.....- membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE- CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS CES UNIVERSITES -PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = *Chefs de Service*

ACHARD Jean-Michel
PHYSIOLOGIE

ADENIS Jean-Paul (C.S)
OPHTALMOLOGIE

ALAIN Jean-Luc
CHIRURGIE INFANTILE

ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
NEPHROLOGIE

ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
MEDECINE INTERNE

ARNAUD Jean-Paul (C.S)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

AUBARD Yves (C.S)
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

BEDANE Christophe (C.S)
DERMATOLOGIE

BERTIN Philippe
THERAPEUTIQUE

BESSEDE Jean-Pierre
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

BONNAUD François
PNEUMOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie
DERMATOLOGIE

BORDESSOULE Dominique (C.S)
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

BOUTROS-TONI Fernand (surnombre)
STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE

CHAPOT René
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

CHARISSOUX Jean-Louis
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

CLAVERE Pierre (C.S)
RADIOTHERAPIE

CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
PSYCHIATRIE ADULTE

COGNE Michel (C.S)
IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre
UROLOGIE

CORNU Elisabeth
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

COURATIER Philippe
NEUROLOGIE

CUBERTAFOND Pierre
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

DANTOINE Thierry
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

DARDE Marie-Laure (C.S)
PARASITOLOGIE

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
PEDIATRIE

DENIS François (C.S)
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE

DESCOTTES Bernard (C.S)
ANATOMIE

DUDOGNON Pierre (C.S)
REEDUCATION FONCTIONNELLE

DUMAS Jean-Philippe (C.S)
CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIQUE

DUMONT Daniel (C.S)
MEDECINE DU TRAVAIL

DUPUY Jean-Paul (surnombre)
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

FEISS Pierre (C.S)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION MEDICALE

FEUILLARD Jean (C.S)
HEMATOLOGIE

GAINANT Alain (C.S)
CHIRURGIE DIGESTIVE

GAROUX Roger (C.S)
PEDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé (C.S)
REANIMATION MEDICALE

JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François (C.S)
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

LACROIX Philippe
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LASKAR Marc (C.S)
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LE MEUR Yannick
NEPHROLOGIE

LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)
NEPHROLOGIE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne
PEDIATRIE

MABIT Christian
ANATOMIE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

MARQUET Pierre
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
RADIOLOGIE

MELLONI Boris
PNEUMOLOGIE

MENIER Robert (surnombre)
PHYSIOLOGIE

MERLE Louis
PHARMACOLOGIE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)
NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S)
CHIRURGIE INFANTILE

NATHAN-DENIZOT Nathalie
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PILLEGAND Bernard (C.S)
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S)
MEDECINE LEGALE

PREUX Pierre-Marie
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION

RIGAUD Michel (C.S)
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

SALLE Jean-Yves
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION

SAUTEREAU Denis
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

STURTZ Franck
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES

TREVES Richard (C.S)
RHUMATOLOGIE

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
CANCEROLOGIE

VALLAT Jean-Michel (C.S)
NEUROLOGIE

VALLEIX Denis
ANATOMIE

VANDROUX Jean-Claude (C.S)
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

VERGNENEGRE Alain (C.S)
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION

VIDAL Elisabeth (C.S)
MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe
REANIMATION MEDICALE

VIROT Patrice (C.S)
CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre (C.S)
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
Bactériologie – virologie - hygiène hospitalière

ANTONINI Marie-Thérèse
Explorations Fonctionnelles Physiologiques

BOUTEILLE Bernard
Parasitologie – mycologie

CHABLE Hélène
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles

DAVIET Jean-Christophe
Médecine physique et réadaptation

DRUET-CABANAC Michel
Epidémiologie, économie de la santé et prévention

DURANT-FONTANIER Sylvaine
Anatomie

ESCLAIRE Françoise
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire de la reproduction

JULIA Annie
Laboratoire d'hématologie

LAPLAUD Paul
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles

MOUNIER Marcelle
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière

PETIT Barbara

Anatomie et cytologie pathologique

PLOY Marie-Cécile

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière

RONDELAUD Daniel

Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire de la reproduction

VERGNE-SALLE Pascale

Rhumatologie

YARDIN Catherine

Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire de la reproduction

REMERCIEMENTS

A notre président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT,
Professeur des universités de psychiatrie d'adultes,
Psychiatre des hôpitaux, Chef de service,

Votre enseignement au cours de notre passage dans votre service et les séminaires que vous avez animés nous ont permis de bénéficier de toute la richesse de votre clinique psychiatrique.

Très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse, recevez ici le témoignage de notre profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Roger GAROUX,

Professeur des universités de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent,

Psychiatre des Hôpitaux, Chef de Service,

Vous nous avez fait découvrir au travers des séminaires et des bibliographies l'étendue de votre érudition psychiatrique et psychanalytique.

La participation à vos consultations nous a ouvert un espace de pensée par les commentaires que vous nous avez prodigués.

Vous remerciant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse, trouvez ici le témoignage de tout notre respect.

Monsieur le Professeur Christophe BEDANE,

Professeur des Universités de Dermatologie,

Médecin des hôpitaux, Chef de Service,

Vous nous avez accueilli dans votre service de dermatologie avec cordialité et gentillesse.

Vous nous avez permis de rencontrer les patients porteurs du pemphigus et du psoriasis sans qui cette étude n'aurait pas pu être possible.

Vous remerciant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette Thèse, soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX,
Professeur de l'Information Médicale et de l'Evaluation,
UF de Recherche Clinique et Bio statistique,
Médecin des Hôpitaux,

Vous avez rapidement accepté de superviser la partie statistique de ce travail.

Vous remerciant de votre grande gentillesse, soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Eric CHARLES,

Psychiatre d'adultes,

Chef de Service du Professeur CLEMENT,

Ta disponibilité et ta rigueur clinique sont un exemple pour moi.
En acceptant de superviser ce travail tu me fait un grand honneur.

Tes corrections pertinentes ont été source d'enseignement et de réflexions fructueuses.

Soit assuré de ma reconnaissance et de mon amitié.

DEDICACES

A mes parents, Danielle et Jacques, pour leur soutien, tout au long de mes années d'études, et à Marie Lou ma sœur adorée et unique.

A Odile qui partage mes rêves depuis bientôt six ans, pour ta douceur, ton aide et ta patience bienfaisante, avec tout mon amour.

A Vincent B, bourlingueur au grand cœur, nos chemins ne se croisent que trop peu, soit assuré de mon amitié.

A toute ma famille, papi Jules et mamie Marcelle, papi Roger et mamie Denise, André, Albert et Béa, Michelle et Marcou, Yoann, Benjamin, Anna, Aurore, Paul, Harold et Mike, soyez tous assurés de mon affection.

A mes futurs beaux-parents, Susanne, Jean-Michel, Jean-Claude et Madeleine, et A mon beau-frère Olivier, dans sa cabane au Canada.

A Dimitri, sans qui je ne serais pas interne de spécialité.

A Eric pour qui j'ai une pensée toute particulière.

A Pascal, Kave, Virginie et Christophe, la Grande Sandrine, Flo et Steve, qui m'ont encouragé et apporté leur soutien.

A Antony et Estelle, Lucille, François et Charlotte, Cécile et Guillaume, avec qui j'ai partagé d'agréables soirées Limousines.

Aux compagnons à quatre pattes dont j'ai croisé la route : Momo, Poupou, El Ach Ouf, Aldo, Scoubi et les tortues Ninjas.

A Monsieur le docteur Ranty,

Qui m'a permis de découvrir l'hypnose, la relaxation psychothérapique,

Veillez accepter ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Docteur Trarieux, Madame le Docteur Salomé, Madame le Docteur Rainelli, Monsieur le Docteur Lombertie, Monsieur le Docteur Fontanier, Monsieur le Docteur Roche, Monsieur le Docteur Darthout, Monsieur le Docteur Fouli, Monsieur le Docteur Auroux, et Monsieur le Docteur Roussel, pour votre enseignement et votre bienveillance,

Veillez accepter mes remerciements.

Au Docteur Christophe Peugnet, j'ai eu le plaisir de partager tes consultations d'adolescents, et ainsi d'apprécier ta finesse clinique, sois assuré de ma gratitude.

A Fabrice Lalloué et au Docteur Serge Boulingez pour leurs indications concernant l'analyse des données de l'étude.

A mes collègues internes, en particulier Anne-Catherine, sois assurée de mon indéfectible reconnaissance, Céline, Olivier, Fabrice, Lucas, Isabelle, Bertrand, Julien.

A Karine, pour son sourire, qui ravissait nos midis.

Au Professeur Escande qui m'a permis de venir faire un stage Inter-CHU dans le service de l'UF-4, qu'il soit remercié de son enseignement.

A mes collègues internes de Toulouse et notamment Karine Ichard et Catherine Pech dont j'ai eu le plaisir d'être co-interne, et le Docteur Betty Therrat.

Et aussi à Madame Viger, au secrétariat de dermatologie, aux équipes soignantes, et aux patients qui m'ont accompagné durant mes années d'internat et qui m'ont facilité ce travail.

Merci aux délégués médicaux qui ont accompagné mes années d'internat : Patrice, Henry, Didier, Agnès, Frédéric, Karine, Sylvie, Nolwenn et Jean-Pierre.

« ...l'événement est l'empreinte de notre forme. Il nous va comme notre peau..., l'homme voit son caractère exprimé par les événements qu'il semble rencontrer, mais qui sortent de lui et l'accompagnent... »

Emerson (l'adoration)
Cité par Y. Pélicier.

« - Non, il y est écrit que ce drapeau est celui de notre véritable patrie. Un drapeau de peau humaine. Notre véritable patrie est notre peau. »

Malaparte, (La peau),
Denoël, 1949.

PLAN :

Introduction

Première Partie: Etat actuel des connaissances et situation du sujet dans le contexte scientifique actuel.

1 Le Stress

- 1.1 Introduction
- 1.2 Définition
- 1.3 Historique
- 1.4 Bases anatomo-physiologiques du stress
 - 1.4.1 Le système sympathique
 - 1.4.2 La fonction corticotrope
 - 1.4.3 Mécanismes de régulation
 - 1.4.4 Facteurs de variation
- 1.5 Conséquences physiques et psychiques du stress
- 1.6 Conclusion

2 Evénements de Vie stressants

- 2.1 Définition
- 2.2 Historique
- 2.3 Conceptualisation des événements de vie
- 2.4 Evaluation et listes d'événements de vie
- 2.5 Caractéristique des événements de vie
- 2.6 Caractéristiques des individus face aux événements de vie
- 2.7 Facteurs modifiant l'impact des événements de vie
- 2.8 Evénements et pathologies
 - 2.8.1 Pathologies somatiques
 - 2.8.2 Pathologies psychosomatiques
 - 2.8.3 Pathologies psychiatriques
- 2.9 Conclusion

3 Stress et Dermatologie

- 3.1 Rappel anatomique et physiologique
 - 3.1.1 Epiderme
 - 3.1.2 Derme
 - 3.1.3 Hypoderme
 - 3.1.4 Annexes cutanées
 - 3.1.5 Vascularisation et innervation
 - 3.1.6 Les effecteurs du stress cutané
- 3.2 Considérations psychopathologie sur la peau
- 3.3 La réponse cutanée au stress
- 3.4 Stress et pathologies cutanées

- 4 Les relations entre le système nerveux central et le système immunitaire
 - 4.1 Immunologie, stress et événements de vie
 - 4.2 Concept d'auto-immunité
 - 4.2.1 historique
 - 4.2.2 auto-immunité physiologique
 - 4.2.3 une réponse immune contrôlée
 - 4.2.4 auto-immunité pathologique
 - 4.2.5 auto immunité est approche psychosomatique
 - 4.3 Stress et immunité
 - 4.3.1 influence du système nerveux sur le système immunitaire
 - 4.3.2 influence du système immunitaire sur le système nerveux
 - 4.3.3 mécanismes des effets du stress sur le système immunitaire
 - 4.4 conclusion
- 5 Relations stress, événements de vie et pemphigus vulgaire
 - 5.1 Le pemphigus vulgaire
 - 5.1.1 Epidémiologie
 - 5.1.2 Description clinique
 - 5.1.3 Evolution
 - 5.1.4 Diagnostic
 - 5.1.5 Formes cliniques particulières
 - 5.1.6 Traitement
 - 5.2 Situation du sujet dans le contexte scientifique actuel
- 6 Conclusion générale de la première partie

Deuxième partie : Etude d'une pathologie auto-immune : le pemphigus vulgaire et ses rapports avec le stress et les événements de vie

- 1 Introduction
- 2 Caractéristiques et objectifs de l'étude
 - 2.1 Objectif principal et hypothèse
 - 2.2 Objectif secondaire
- 3 Méthodologie
 - 3.1 Population
 - 3.1.1 Recrutement
 - 3.1.2 Critère d'inclusion
 - 3.1.3 Critère d'exclusion
 - 3.2 Déroulement de l'étude
 - 3.2.1 Organisation générale
 - 3.2.2 Recueil des données
 - 3.3 Instrument d'évaluation
 - 3.3.1 Echelle d'événements de vie

- 3.3.2 Echelle d'alexithymie
- 3.3.3 Echelle de dépression

4 Analyse des données

5 Résultats

- 5.1 Echantillon
- 5.2 Caractéristiques des sujets ayant complété l'étude
 - 5.2.1 Caractéristique sociaux démographiques
 - 5.2.2 Antécédents
- 5.3 Fréquence des événements de vie dans la population de pemphigus
- 5.4 Fréquence globale des événements stressants et comparaison intergroupe
- 5.5 Résultat des échelles de dépression et d'alexithymie
- 5.6 Vignettes cliniques

Troisième partie : Discussion

Conclusion générale

Bibliographie

Annexes

- Echelle d'événements de vie (EVVIE)
- Echelle d'alexithymie
- Echelle de dépression (MADRS)
- Fiche de recueil des données
- Fiche de consentement
- Lettre de convocation

Table des matières

Serment d'Hippocrate

INTRODUCTION:

La dermatologie figure parmi les spécialités médicales qui impliquent le plus d'intrications médico-psychiatriques. Le retentissement psychologique ou même psychiatrique de dermatoses chroniques ou particulièrement inesthétiques est bien connu.

L'influence d'évènements stressants, de troubles psychiatriques et psychologiques sur l'évolution ou le déclenchement des troubles organiques en général, et des pathologies dermatologiques en particulier, est moins évident.

La peau joue un rôle fondamental dans les relations psychologiques notamment comme organe de relation dans les processus de socialisation, de l'enfance jusqu'à l'âge le plus avancé. Organe de communication, traduisant une grande variété d'émotions, la peau reflète l'image extérieure du schéma corporel et de l'estime de soi.

La peau et le système nerveux central partagent la même origine embryologique : ils proviennent du feuillet ectodermique. De plus, peau et système nerveux central partagent de nombreuses hormones, neurotransmetteurs et récepteurs.

Ainsi les relations entre peau, immunité et système neuroendocrinien sont si étroites que l'on peut parler de système neuro-endocrino-immuno-cutané comme l'a proposé Misery en 1996. En effet, il existe dans la peau des connexions anatomiques et biochimiques entre les différentes cellules comme les kératinocytes, les mélanocytes ou les cellules de Langerhans. Au cours des dermatoses, surtout si elles sont immunitaires ou inflammatoires, l'équilibre du système neuro-immuno-dermatologique est perturbé.

Il n'est donc pas surprenant qu'un lien entre des facteurs psychologiques et des atteintes de la peau ait été suspecté de longue date.

Dans une première partie consacrée au stress nous examinerons sa neurophysiologie, puis nous étudierons ses relations avec les événements de vie, ses relations avec les pathologies organiques et en particulier avec les pathologies dermatologiques, puis enfin nous étudierons les rapports du stress avec l'immunité et l'auto-immunité.

Dans une deuxième partie nous développerons un travail original portant sur l'étude de dix patients atteints de pemphigus vulgaire que nous avons comparés à deux populations témoin de dix patients porteurs de pathologie dermatologique et psychiatrique chronique. Nous évaluerons si les événements de vie, vécus comme stressants pour l'individu, peuvent modifier durablement le fonctionnement immunitaire et perturber la tolérance du soi dans les maladies auto-immunes et ainsi déclencher une authentique pathologie de système ou en favoriser les récurrences.

Les événements de vie, par leur quantité ou leur impact affectif, peuvent-ils constituer un facteur de vulnérabilité quant à la survenue et la récurrence d'une maladie de peau auto-immune rare, comme cela a déjà été montré dans le psoriasis et la dépression ?

Dans une troisième partie, nous discuterons les données de l'étude descriptive, leurs limites, et les possibilités de travaux ultérieurs.

PREMIERE PARTIE : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET SITUATION DU SUJET DANS LE CONTEXTE SCIENTIFIQUE ACTUEL.

1. LE STRESS

1.1 INTRODUCTION

Le stress est-il le nouveau « malaise dans la civilisation » ? Serait-il devenu la « maladie du siècle » ? Plus de 100 000 articles et plus de deux cents ouvrages ont été écrits sur ce sujet à ce jour (Stora, 1991).

Le stress est un phénomène qui semble avoir envahi notre vie, que ce soit dans le domaine médical, professionnel ou social.

Le stress fait partie de ces mots que tout le monde emploie et auquel chacun donne sa définition.

Le stress, terme polysémique, est devenu un concept de santé « grand public » comme en témoigne l'intérêt des entreprises qui multiplient les formations et les thérapies auprès de leurs employés (le « burn out » des américains ou le « karoshi » [mort subite] des japonais). En effet le stress pèse lourdement sur l'économie des pays industrialisés, avec comme conséquences possibles : l'absentéisme, une baisse de productivité, des accidents du travail...

1.2 DEFINITION

Le mot « stress » trouve sa source dans le terme latin *stringere* qui peut être traduit par « tendre de façon raide, serrer ou étreindre » (Rivolier, 1993) .

Selon le Robert, dictionnaire historique de la langue française (Rey, 1998), « le stress est un emprunt à l'anglais, qui a d'abord signifié "épreuve", "affliction", puis couramment "pression, contrainte, surmenage". Stress est issu de « *distress* » "affliction", terme lui-même emprunté à l'ancien français *destrece* (détresse) ou *estrece* (étroitesse, oppression) ».

La notion de stress, proposée par Selye (1907-1982) en 1946 désigne « la réponse de l'organisme aux facteurs d'agression physiologiques et psychologiques ainsi qu'aux émotions qui nécessitent une adaptation » (Rivolier, 1993).

Ces définitions font apparaître la complexité du concept de stress. Ce terme implique à la fois l'origine (pression, contrainte) d'un processus psychologique ou physiologique, sa nature (agression) et ses effets (détresse, oppression). Ces différents aspects impliquent à la fois une perception de l'organisme et différentes réponses qui l'accompagnent, en particulier l'émotion (Thurin, 2003).

D'autres définitions font référence à l'usage du terme dans la résistance des matériaux, soumis à une contrainte jusqu'à leur rupture (Dantzer, 94). Rapportée à l'humain, cette idée s'exprime sous les termes de vulnérabilité au stress et de résilience (Cyrulnik, 1999).

Malgré ces tentatives de définition, le terme stress est couramment utilisé dans des acceptations différentes, à la fois dans le grand public et dans les domaines de la neurophysiologie, de la psychologie ou de la médecine. La complexité des mécanismes qui sous-tendent la réaction d'un organisme aux facteurs environnementaux conduit bien souvent à privilégier un aspect selon les disciplines.

-Le neurophysiologiste utilisera le terme « stress » pour définir toute situation expérimentale aboutissant à certaines sécrétions hormonales.

-Le psychologue s'attachera à mieux comprendre les mécanismes psychiques mis en jeu en réponse aux contraintes de l'environnement.

-Le médecin mettra plus l'accent sur le lien entre événement existentiel et la pathologie.

Au niveau terminologique stress et anxiété sont souvent confondus.

Cependant l'anxiété est une manifestation émotionnelle qui se définit par un sentiment, une perception subjective de menace ou de danger à venir, le stress fait quant à lui, toujours référence à une situation dans laquelle on se trouve et qui oblige à s'adapter. Il produit presque toujours des émotions comme la joie ou la tristesse.

Les composantes psychologiques du stress et de l'anxiété posent des problèmes quant à leur différenciation. Les manifestations subjectives sont dans les deux cas assez comparables. Il faut se référer aux critères diagnostique du DSM-IV (APA, 1994) pour différencier ces pathologies, notamment dans le stress où on peut toujours distinguer une cause, ce qui ne serait pas le cas dans l'anxiété. Ainsi la notion de stress fait partie des critères de la définition du « trouble de l'adaptation » du DSM-IV, seul le stress aigu étant ici pris en compte.

Le DSM-IV envisage également l'état de stress aigu (trouble défini par une anxiété intense et invalidante durant au moins deux jours, et moins de trois mois, chez un sujet exposé à un stress extrême comportant toujours un caractère d'exception, de menace de mort ou d'intégrité physique pouvant provoquer des sentiments intenses de peur, de désespoir ou d'horreur), et l'état de stress post-traumatique. Ces stress particuliers ne feront pas l'objet d'un développement de notre part.

1.3 HISTORIQUE

Dès l'antiquité, Héracléitus suggère que la condition naturelle à tout être ne soit pas l'état statique, mais au contraire la capacité au changement. Hippocrate avance que la santé représente un état d'équilibre harmonieux et la maladie un déséquilibre. Les forces aboutissant à ce déséquilibre sont ressenties d'origine naturelle plutôt que surnaturelle.

Ces notions d'harmonie se retrouveront au XIX^{ème} siècle avec Claude Bernard et son concept de milieu intérieur et d'homéostasie : « tous les mécanismes vitaux, aussi variables soient-ils, n'ont qu'un seul objectif, celui de préserver constantes les conditions de vie de l'environnement interne » (1878), (Servant, 1995).

On ne trouve pas dans la langue française le mot « stress » avant le XX^{ème} siècle; par contre il a été employé dans les siècles précédents par la langue anglaise. Dès le XVII^{ème} siècle, il était utilisé pour exprimer la souffrance, la privation, les épreuves, les ennuis et l'adversité, conséquence d'une vie difficile résumée en un seul mot.

Au XVIII^{ème} siècle, il se produit une évolution sémantique puisque l'on passe de la conséquence émotionnelle du stress, à l'agent le créant, c'est à dire la force, la pression produisant une tension (strain) et à plus ou moins long terme une déformation de l' « objet » (en métallurgie), ou une rupture (Stora, 1991).

Le concept du stress a beaucoup évolué au cours du siècle dernier. Les travaux de **Walter Cannon** (1915) objectivent, chez l'animal, les effets de la crainte ou de la frayeur sur ses principales fonctions physiologiques et situent l'émotion au centre de la composante adaptative. Cannon montre que les manifestations physiologiques accompagnant l'attaque ou la fuite (fight or flight), sont dues à la libération d'hormones provenant de la médullosurrénale, l'injection d'adrénaline reproduisant ces manifestations (Rivolier, 1993). Il fut ainsi le premier à démontrer que l'activité du système nerveux sympathique était responsable de la coordination des réponses de l'organisme face à une agression externe.

La notion de stress, proposée en anglais par l'endocrinologue canadien d'origine hongroise, **Hans Selye** (1946) prend le sens précis d'une « réponse non spécifique que donne le corps à toute demande qui lui est faite ». Selye avait mis en évidence le fait que de nombreux agents physiques agresseurs de l'organisme produisent le même effet, malgré leur présentation sous des formes différentes. Lorsque l'on soumettait une population d'animaux à une contrainte quelconque (injection de produit, surpopulation, restriction alimentaire...), ils tombaient malades et mouraient.

A l'autopsie, on retrouvait presque toujours une hypertrophie des glandes surrénales, impliquées dans l'activité du système nerveux sympathique (associée dans son expérience princeps à une atrophie du thymus, de la rate et des ganglions sympathiques, une diminution du nombre de lymphocytes sanguins et des ulcérations gastro-duodénales).

Le modèle qu'il élaborait à partir des expériences animales constitue le « syndrome général d'adaptation », décrit dès 1936, comprend trois phases:

- 1) la réaction d'alarme, « ensemble de phénomènes généraux non spécifiques provoqués par l'exposition soudaine de l'organisme à un agent nocif, à un stimulus, à un stress, auquel cet organisme n'est pas adapté »;
- 2) la phase de résistance, « ensemble des réactions non spécifiques provoquées par l'exposition prolongée de l'organisme à des stimuli nocifs auxquels il s'est adapté au cours de la réaction d'alarme » ;
- 3) la phase d'épuisement, « ensemble des réactions non spécifiques qui caractérisent le moment où l'organisme cesse de pouvoir s'adapter au stimulus auquel il est soumis ».

Il s'agit donc d'une réaction adaptative, mettant l'organisme en capacité de défense, permettant de restaurer l'équilibre homéostatique menacé par une agression extérieure.

L'épuisement de la capacité d'adaptation, du fait de stress trop important ou trop prolongé, pourrait aboutir à la maladie. Il prolongerait ainsi l'idée d'un lien entre stress et maladie par la notion de pathologie de l'adaptation.

Selye, en 1950, nomme les agents stressants les « stressors » ou « stresseurs » et le stress comme l'interaction entre le stimulus et la réponse non spécifique.

En fait, Selye a confondu le syndrome général d'adaptation avec la réaction de choc. Si les grandes lignes de cette réaction d'adaptation sont communes, nous verrons qu'apparaît, de plus en plus, l'existence d'une certaine spécificité des réactions, en fonction notamment des caractéristiques de la personne, de son organisme et du contexte environnemental.

Chez Freud c'est la notion de trauma, définie par «...une expérience vécue qui apporte, en l'espace de peu de temps, un si fort accroissement d'excitation à la vie psychique que sa liquidation ou son élaboration par les moyens normaux et habituels échoue, ce qui ne peut manquer d'entraîner des troubles durables dans le fonctionnement énergétique» (Freud, 1922). Ainsi l'expérience vécue exceptionnelle, qui correspond au concept de stress, est considérée uniquement au niveau de la vie psychique. « Les troubles qui en découlent sont considérés dans la double dimension de leur non-intégration au reste de l'activité mentale (comme un corps étranger) et de la susceptibilité particulière que cette situation engendre, susceptibilité que tentent de réduire les mécanismes de défense (refoulement, déni) » (Thurin, 2003). Le déplacement symbolique du traumatisme vécu peut trouver aujourd'hui comme explication les relations très proches entre l'amygdale et l'hippocampe, structures associées dans l'émotion et la mémorisation.

Les concepts de Freud restent cependant difficilement applicables, et c'est Alexander qui a ouvert la vie psychique aux composantes biologiques de l'émotion et aux activités somatiques qui y sont associées.

Avec **Alexander F.** (1952) l'approche s'enrichit de la dimension psychologique.

Le mouvement psychosomatique, né en Autriche et en Allemagne avec la psychanalyse, s'inspire du mécanisme de conversion somatique, décrit dans l'hystérie par Breuer et Freud, tout en ne reconnaissant pas la fonction symbolique de la zone corporelle affectée (Bruchon-Schweitzer et col, 1994). Ce psychanalyste de Chicago fait intervenir un niveau complémentaire, celui du conflit potentiel entre la conduite biologique « naturelle » de l'individu sollicité par l'environnement (l'agression ou la fuite), et sa possibilité de s'adapter en fonction des contraintes sociales. Il se produit ainsi un écart entre le comportement biologique (se battre ou fuir), et la conduite sociale que la personne se trouve obligée d'adopter (ne pas pouvoir se déplacer ou manifester une activité).

Alexander (1930) pose donc le problème de la répression des mouvements émotionnels et de leurs conséquences sociales, modèle conceptualisé ultérieurement sous le terme d'alexithymie introduit par Sifneos (1973).

L'approche française de **Pierre Marty** (1990), fondateur de l'Institut de psychosomatique de Paris dans les années cinquante, en compagnie de M. Fain et de M'Uzan, propose que les processus de somatisation apparaissent lorsque l'individu n'a pas la possibilité d'élaborer mentalement le traumatisme subi. Dans une vision évolutionniste, l'appareil somatique et mental, dans les premiers mois de vie, est en liaison étroite et constitue un « système sensori-moteur » (Marty 1990).

Ainsi en fonction de la structuration mentale précoce de chaque individu certaines émotions intenses (stress familial, sociétal, traumatique) ne trouveront pas, en terme d'économie psychosomatique, de liaisons avec l'appareil psychique et provoqueront, soit des manifestations d'hypertension, de sueurs, soit des somatisations fonctionnelles ou lésionnelles.

A la même période que celle des travaux d'Alexander, l'analyse de la réaction d'adaptation sera complétée par l'étude des interactions entre l'individu en situation de détresse et les sollicitations auprès de l'environnement qui en résultent. Les interactions précoces du nourrisson et son environnement, la place tenue par la communication ainsi que les comportements émotionnels et physiques ont été soulignés dès leurs premiers travaux par Freud, puis sa fille Anna, par Spitz R. et tout le courant éthologiste (Bowlby J. et Harlow H.).

Ces données font apparaître un élargissement du concept de stress, et ne le limitent pas au sujet biologique, mais l'impliquent dans les conduites sociales précoces et plus tardives.

Nous allons présenter dans un premier temps les bases anatomiques et moléculaires du stress, puis les intervenants de la réponse immunitaire afin d'établir

les inter-relations qui existent entre ces différents systèmes, et leurs rôles respectifs dans la pathogénie de l'auto-immunité.

1.4 LES BASES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DU STRESS

Face aux agressions liées à l'environnement, l'organisme répond par une série de processus physiologiques qui lui permettent de réagir de manière appropriée afin de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Les réponses au stress mettent en jeu un réseau complexe d'interactions comprenant deux composantes : le système d'alarme (essentiellement le système nerveux, initialement décrit par Selye) et le système de défense (essentiellement hormonal).

Ainsi, au cours des situations de stress, il y a une activation conjuguée des systèmes catécholaminergiques central et périphérique et de l'axe corticotrope. Les réponses neuroendocriniennes au stress sont caractérisées par deux phénomènes essentiels : dans un premier temps la libération d'adrénaline par les cellules chromaffines de la médullosurrénale, puis par la sécrétion des glucocorticoïdes par les cellules corticosurréaliennes si le stress se prolonge.

1.4.1 LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE :

Le **système d'alarme** met en jeu les neurones centraux à noradrénaline du locus coeruleus et le système autonome sympathique qui libère la noradrénaline et l'adrénaline dans la circulation sanguine. Les modifications physiologiques telles la tachycardie, l'hypertension, l'hyperglycémie, la lipolyse des triglycérides résultent de l'activation du système sympathique.

Le système sympathique permet une réponse adaptative à court terme, de l'ordre de quelques minutes, assurant la mobilisation d'énergie en vue d'une dépense immédiate, dont l'objectif est, soit la lutte, soit la fuite. Cette réaction d'urgence a été décrite initialement par le physiologiste américain Walter Cannon (1915).

Cette libération périphérique de catécholamines, à la fois par les terminaisons axonales innervant un certain nombre d'organes viscéraux et par la médullosurrénale, s'exerce alors sur tous les tissus. L'adrénaline ainsi libérée par la médullosurrénale dans le flux sanguin agira à distance comme une hormone.

Ces catécholamines, en plus de leurs actions métaboliques et cardiovasculaires, stimulent, une fois arrivées au niveau du système porte hypothalamo-hypophysaire, la libération d'hormones qui interviennent dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

La principale régulation de la médullosurrénale est assurée par l'innervation cholinergique du nerf splanchnique (Dantzer, 1993).

1.4.2 LA FONCTION CORTICOTROPE :

La fonction corticotrope est impliquée dans la réponse au stress, elle est constituée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, également appelé «axe du stress» (en anglais nommé « limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis ») (Rogers et col, 1996).

L'origine de l'axe se trouve au niveau hypothalamique dans le noyaux paraventriculaire, où les neurones synthétisent la corticolibérine (ou cortico releasing hormone, facteur de libération de l'hormone corticotrope, ou CRH) et l'arginine vasopressine (AVP).

La situation de stress provoque l'activation des neurones qui synthétisent la CRF et l'AVP. Les produits de la neurosécrétion stimulent la sécrétion d'adrénocorticotropine hormone (ACTH) au niveau de l'antéhypophyse, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques à la CRH et l'AVP. La sécrétion d'ACTH est sous le double contrôle de la CRH et de l'AVP libérées dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire (Hery, 1999).

Au niveau de l'hypophyse, l'ACTH libérée dans la circulation générale arrive au niveau du cortex surrénalien et stimule la synthèse et la libération des **glucocorticoïdes** (ou « hormones du stress » dont le cortisol et la cortisone), des **minéralocorticoïdes** dont l'aldostérone et des corticostéroïdes dont les androgènes.

La glande surrénale, est constituée d'une zone centrale, la médullosurrénale, avec ses cellules chromaffines, qui synthétise les catécholamines et dont la régulation est assurée par l'innervation cholinergique du nerf splanchnique.

Sa partie corticale est organisée en trois zones concentriques, la glomérulée, la fasciculée et la réticulée. Ces cellules synthétisent respectivement les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les androgènes.

Les glucocorticoïdes ont une action anti-allergique et antihistaminique, une action de néoglucogenèse, de transformation en glucides des protéides et des lipides ; une inhibition des réactions inflammatoires allergiques. Leurs taux plasmatiques sont un bon reflet de l'intensité du stress.

Les minéralocorticoïdes en excès ont une action défavorable sur le tissu conjonctif, favorisent les maladies hypertensives en cas de stress chronique par vasoconstriction des vaisseaux, à fortes doses elles peuvent provoquer des lésions articulaires de type rhumatismales.

1.4.3 MECANISMES DE REGULATION DE L'AXE CORTICOTROPE :

(Delbende, 1995)

L'axe corticotrope est régulé par les concentrations circulantes de glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la production d'ACTH par l'hypophyse antérieure et sur la production de CRH au niveau hypothalamique.

Régulation par contrôle neuronal :

Le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus reçoit de nombreuses afférences, particulièrement du système limbique et du système monoaminergique du tronc cérébral. Les principales influences inhibitrices de la libération de CRH sont liées à l'action des systèmes GABAergiques.

L'hippocampe a une action inhibitrice sur la fonction corticotrope, alors que le système sérotoninergique et noradrénergique ont une action stimulante sur l'axe corticotrope.

Régulation par rétrocontrôle :

Deux types de récepteurs aux corticostéroïdes sont retrouvés dans le système nerveux central : les récepteurs de type I aux minéralocorticoïdes, et les récepteurs de type II aux glucocorticoïdes.

Ainsi, pour éviter les effets délétères induits par un excès de corticostéroïdes, il est nécessaire que l'élévation des taux de corticostérone, provoqué par le stress, soit le plus court possible. Les glucocorticoïdes via les récepteurs de type I et II effectuent un rétrocontrôle négatif au niveau de l'antéhypophyse (ordre de la minute), au niveau de l'hypothalamus (ordre de l'heure) et de l'hippocampe.

D'autres facteurs interviennent pour réguler les taux de corticostéroïdes. Notamment la présence de la protéine plasmatique liant les corticostéroïdes, et le système sérotoninergique, impliqué dans le métabolisme et la libération de corticostérone (Hery, 1999).

1.4.4 FACTEURS DE VARIATIONS DU STRESS :

Pour Selye la réaction de stress s'inscrit dans la logique du maintien de l'homéostasie, et pour lui, cette réaction est non spécifique, car sa finalité est la même quel que soit l'agent stressant. Actuellement le syndrome général d'adaptation

correspond seulement à la réaction de choc dont on précise la nature (anaphylactique, septique...).

Depuis les années soixante-dix, l'ubiquité de la réponse du système hypophyso-cortico-surrénalien a été mise en doute par l'importance des facteurs psychiques impliqués au cours de la réaction au stress (Mason, 1971). Ainsi les réponses physiologiques aux agressions ne sont pas stéréotypées mais dépendent de facteurs tels que la nouveauté de la situation, la possibilité pour le sujet de la contrôler et la capacité de prévoir l'évolution des événements.

De multiples expériences réalisées sur des animaux exposés à des chocs électriques signalés ou non, montrent que la répercussion de la situation sur l'organisme est moindre quand son évolution est prévisible. Le fait que le contrôle et la prévision puisse faire moduler les réactions de stress est important car ils soulignent la nécessité de concevoir le stress, non de manière linéaire de type stimulus réponse, mais sous la forme d'un modèle transactionnel. Les influences du stress dépendent alors des stratégies d'ajustement.

Lazarus (1966) définit le stress psychologique comme une relation particulière entre la personne et l'environnement. Le stress est alors envisagé comme une demande spécifique faisant appel à des stratégies développées par le sujet pour pouvoir y faire face. Le coping sera alors défini comme «l'ensemble des actions et des cognitions qui permettent de tolérer, éviter ou minimiser les effets du stress» (Planchel, 1998).

Ces stratégies cognitives ou comportementales ne sont pas définies de façon consensuelle. On peut cependant retenir les actions qui s'attaquent à la situation stressante pour la modifier (active coping), les stratégies visant à rendre la situation moins menaçante (cognitive coping) et enfin les stratégies centrées sur la régulation des émotions.

D'autres facteurs influencent la réponse au stress :

Il n'existe pas de différence significative en fonction du sexe. Cependant, confronté au stress, l'excrétion de catécholamine est augmentée chez les hommes, différence attribuée aux facteurs culturels et de personnalité (Servant, 1995).

L'âge semble modifier les réponses au stress, les personnes âgées ayant des taux de noradrénaline plus élevés que les sujets jeunes.

Des facteurs socio-économiques et socioculturels influencent également la réponse au stress, ainsi le taux de chômage et les divorces sont inversement corrélés avec les niveaux socio-économiques.

Le rôle du support social est impliqué dans la réponse au stress par trois mécanismes principaux : un effet direct bénéfique sur la santé, un effet réducteur des tensions et des conflits et un effet « tampon » protecteur de l'individu lors de la confrontation au stress (Servant, 1995).

D'autres facteurs individuels comme la consommation de tabac, d'alcool, de café et de médicaments modifient la réponse au stress.

1.5 CONSEQUENCES PHYSIQUES ET PSYCHIQUES DU STRESS

«...Beaucoup de maladies courantes sont davantage dues au manque d'adaptation au stress qu'à des accidents causés par des microbes, des virus, des substances nocives ou tout agent externe». Ainsi s'exprimait Selye (Stora, 1991) pour décrire les maladies de l'adaptation. Le stress devient pathogène quand il perdure. La réaction d'adaptation initiale, qui dure de quelques secondes plusieurs heures, joue un rôle positif pour la survie. En revanche la réaction de stress chronique ou permanent joue un rôle négatif pour la santé.

Ainsi la dépression «d'épuisement» découle du concept de «kindling» développé par Robert Post en 1988, théorie de l'embrasement neuronal (Ferreri, 1997). La répétition des stress entraînerait une sensibilisation du système provoquant une vulnérabilité physiologique favorisant les récurrences dépressives pour des événements de vie stressants de plus en plus minimes.

Le «burn-out» ou syndrome d'épuisement professionnel, a été rattaché au stress professionnel ou à certaines professions particulièrement exposées comme les professions d'aide. Ce terme désigne un état de fatigue physique et psychologique qui amène le sujet à avoir des attitudes négatives au travail. Ces tableaux psychologiques du stress professionnel correspondent à des formes sub-syndromiques de troubles anxieux ou dépressifs (Servant & Sobaszek, 2001).

Le trouble de l'adaptation se caractérise par l'apparition de symptômes correspondant à une souffrance marquée, plus importante que celle qui était attendue compte tenu du facteur de stress. Les symptômes doivent apparaître au cours des trois mois suivants la survenue de ces facteurs de stress, selon le DSM IV (APA, 1996), et d'une durée inférieure à six mois après la disparition du facteur de stress aigu. Les symptômes peuvent persister plus de six mois en cas de stress chronique. Différents sous-types sont individualisés par le DSM IV en fonction des symptômes qui dominent le tableau clinique (trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, avec anxiété, avec anxiété et humeur dépressive, avec perturbation des conduites, avec perturbation des émotions et des conduites). Cette entité nosographique reste cependant controversée (Thomas, 2001).

D'autres pathologies sont liées au stress comme le syndrome de fatigue chronique ou neurasthénie, les somatisations et les états de stress post traumatique que nous allons développer plus loin.

Le rôle délétère du stress a aussi été suspecté dans les atteintes cérébrales entraînant une vulnérabilité liée aux effets de l'âge. Les hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, en particulier les glucocorticoïdes, ont été ces dernières années le sujet d'investigations, notamment en ce qui concerne leur retentissement sur l'hippocampe.

L'hypothèse d'une cascade neurotoxique des glucocorticoïdes a été développée par Sapolsky (1992) et Mc Ewen (1992). Les dysfonctionnements précoces de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien détermineraient des modifications neuroendocriniennes durables. Chez l'animal, des études montrent que les performances cognitives sont corrélées au fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Chez l'homme une élévation durable des taux de cortisol semble induire des atteintes du système nerveux. Au cours du vieillissement, ces taux de glucocorticoïdes sont reliés au déficit cognitif (Mayo, Vallée, Le Moal, 2001). Ainsi le stress chronique est impliqué dans la cascade neurotoxique facilitant les processus neurodégénératifs liés à l'âge (maladies d'Alzheimer, démences).

1.6 CONCLUSION :

« Le stress est la réponse non spécifique de l'organisme à n'importe quelle demande », cette généralisation par Selye du concept de stress n'est plus actuelle.

Aujourd'hui le stress repose sur des bases biologiques, cognitives et psychosociales. Les manifestations du stress apparaissent comme « le reflet organique du vécu psychique » (Rivolier, 1993). Ces manifestations résultent d'un traitement de l'information, en fonction du passé et de l'état actuel des capacités de réponse. La réponse au stress est aussi liée à l'environnement et à ses exigences adaptatives.

Le stress, phénomène universel, apparaît alors comme une condition d'existence pour tous les organismes vivants, et un facteur d'expression de multiples réponses biologiques et de conduites d'adaptation (Thurin & Baumann, 2003).

Les mécanismes neuro-hormonaux déclenchés en cas de stress aigu ont pour mission de défendre l'organisme. Si la réponse au stress se prolonge, les effets bénéfiques peuvent alors s'accompagner d'effets nocifs, comme les maladies « du stress ».

Cette « notion-carrefour » (Stora, 1991) a réconcilié des sciences parfois fort éloignées. C'est ainsi que des rapprochements interdisciplinaires ont pu s'opérer pour former la psycho-neuro-immunologie.

2. EVENEMENTS DE VIE STRESSANT

2.1 DEFINITION

Dans le Littré, l'événement, c'est tout ce qui arrive. Pour l'Encyclopédie Universalis, c'est ce qui advient à une certaine date et en un lieu déterminé. Tousignant et col (2001) donnent la définition générale de l'événement comme « toute expérience de vie qui exige une adaptation ou entraîne un changement important ». Françoise Amiel-Lebigre (1986) définit les événements de vie comme « des stimuli complexes susceptibles de provoquer des réactions, des réponses non spécifiques (stress) de l'organisme vivant, pris comme un tout, compte tenu de l'histoire du sujet. Enfin Goodyer (1994) cité par Planchel (1998) donne la définition suivante : « tout événement du milieu de vie susceptible de modifier le bien-être mental ou physique d'un individu est un événement existentiel. Un tel épisode circonscrit dans le temps, qui a un début et une fin identifiables, doit être distingué d'autres formes d'expérience sociale à plus long terme qui peuvent avoir les mêmes effets ou des effets très proches mais dont le début ou la fin ne sont pas faciles à identifier. Lorsque ces expériences sont jugées indésirables, on les qualifie de difficultés à long terme ».

C'est donc un fragment, une discontinuité de la vie, circonscrit dans le temps et dans l'espace.

Cette définition met l'accent sur la délimitation temporelle, éludant l'impact sur le sujet, ou la manière dont le sujet vit ce fragment. Ainsi l'événement est l'objet d'une focalisation de l'attention dans l'anamnèse du continuum de la vie.

Cette notion va osciller entre une conception anthropologique (Roger Bastide : « il n'y a d'événement que pour l'homme et par l'homme ; c'est une notion anthropologique, non une donnée objective »), et une conception objective, qui est celle de la méthode des événements de vie.

2.2 HISTORIQUE

Dés 1913, Jaspers (Amiel-Lebigre, 1993) formule l'hypothèse d'une réponse affective à un événement en proposant la notion de « réaction ». L'enchaînement entre facteur déclenchant et maladie permettant d'expliquer les manifestations pathologiques sans les comprendre.

Adolf Meyer (Tousignant et col, 2001), à la même époque, évoque un lien direct entre stimuli environnementaux et maladie.

Wolff (1950), influencé par les conceptions physiologiques du stress de Cannon, s'intéresse aux réactions physiologiques de protection face aux événements stressants.

Wolff et Hinkle déduiront de leurs travaux sur les changements sociaux et culturels, que l'état de santé du sujet peut être menacé par l'association d'un événement à fort impact et par la prédisposition à une maladie spécifique (Amiel-Lebigre, 1993).

Ainsi l'intérêt des chercheurs s'est d'abord porté sur les maladies somatiques dont l'origine pouvait être psychosomatique comme le diabète, la tuberculose, les maladies coronariennes, l'eczéma, et sur les maladies mentales en général.

La méthodologie du recueil des événements de vie s'est parallèlement affinée et a évolué vers une standardisation, utilisant une liste d'événements s'inspirant de celle établie par Holmes et Rahe (1967). Ces listes permettent de quantifier de façon comparable des événements vécus par différents groupes de sujets.

Ainsi différents abords méthodologiques seront employés dans ces travaux.

2.3 LA CONCEPTUALISATION DES EVENEMENTS

La mesure des événements de vie et l'évaluation de leur impact ont posé de nombreux problèmes méthodologiques nécessitant la création instruments originaux.

Les premiers auteurs se focalisent sur l'aspect *quantitatif* du changement induit par l'événement sur le sujet, et s'attachent aux modifications de l'adaptation sociale. Cependant, plus que l'impact des événements en eux-mêmes (nombre, gravité) c'est leur retentissement émotionnel particulier sur chaque individu qui s'est révélé pertinent (Bruchon-Schweitzer et col, 1994). Ainsi leurs successeurs considèrent l'aspect *quantitatif* de l'événement comme son impact ou son retentissement affectif lors de sa survenue.

L'événement est alors classé suivant sa désirabilité sociale positive ou négative ou suivant qu'il représente un gain ou une perte pour le sujet, ou encore s'il constitue une entrée (naissance, rencontre, promotion) ou une sortie (décès, séparation) du champ social.

Seul Brown et Harris (1978) se sont intéressés à l'évaluation de la signification de l'événement en fonction du sujet et du contexte de survenue.

2.4 EVALUATION ET LISTES D'EVENEMENTS DE VIE

On retrouve principalement quatre grands types d'évaluation métrologique de l'impact événementiel :

1. Holmes et Rahe dans leur échelle d'expériences récentes (1967), la SRE, (schedule of recent experiences), elle-même inspirée du « Life chart » d'Alfonse Meyer en 1948 (Amiel-Lebigre, 1984), ont comptabilisé quarante-trois événements en les associant à des unités de changement de vie. Ils ont établi un poids standard pour chaque événement, en demandant à un groupe de 394 sujets de donner une note de réajustement social, en fonction de leurs expériences et de leurs représentations (en omettant tout groupe témoin). D'autres types de listes existent sur ce modèle comme celle établie par Dohrenwend et col (1978) comprenant cent deux événements à désirabilité sociale négative.
2. Le deuxième type de liste découle de la première, mais les sujets en auto-passation estiment par une note l'impact événementiel et le retentissement affectif. De nombreux auteurs ont proposé leurs listes comme Thomson et col (1972), Schless et col (1974), Saranson et col (1978), et Amiel-Lebigre (1984) comprenant 52 événements, plus un libre, avec une évaluation de l'impact affectif au moment de sa survenue, cotés rétrospectivement de 0 à 100 par le sujet.
3. L'inventaire d'événements de vie de Paykel (1983) est l'un des plus utilisés au niveau international notamment dans le domaine de la pathologie mentale (Chahraoui, 1999). Il comprend 64 événements répartis en 10 catégories (travail, enseignement, finance, santé, deuil, déménagement, relation amoureuse, légalité, événement socio-familial, événement conjugal). Il se déroule sous la forme d'un entretien semi-structuré, l'examineur évaluant les circonstances, le moment, l'impact négatif de l'événement.
4. Le quatrième mode d'approche correspond au guide d'entretien semi-structuré mis au point par Brown et Harris (1973), la Life Events and Difficulties Schedule (LEDS), permettant de passer en revue l'ensemble des événements de vie du sujet, et pour chacun, de déterminer son sens et son impact contextuel (retentissement sur l'humeur, la consommation de cigarettes, le sommeil...). Les événements sont classés selon cinq critères : gravité ressentie, statut temporel, focalisation de ces événements sur le sujet ou sur d'autres personnes moins directement concernées, relations avec la maladie, caractère menaçant ou non. Ces auteurs ont également introduit la notion de « difficulté majeure », décrivant ainsi une situation difficile où sont plongés les sujets depuis un certain temps. La LEDS est le guide d'entretien le plus utilisé au plan international, probablement parce qu'il permet un bon contrôle de multiples variables.

Ces quatre types d'évaluation ont chacune leurs avantages et leurs biais.

Le premier type de liste, standardisé et pré-codé, est resté une référence pour de nombreux auteurs (Chahraoui, 1999). Le fait d'attribuer un impact standard est un double non-sens. En effet les représentations des sujets varient avec le niveau social, la culture, l'ethnie, l'âge et l'état mental du sujet (Amiel-Lebigre, 2003).

La seconde auto-évalue rétrospectivement le retentissement affectif lié à l'événement. Elle est cependant soumise « aux biais des mécanismes de défense et à la réorganisation des affects avec le temps » (Amiel-Lebigre, 2003). L'alexithymie éventuelle des sujets ou leur humeur peuvent modifier l'évaluation. En outre les sujets ont des difficultés à quantifier l'événement, et le chiffre donné ne correspond pas toujours à leur ressenti (Chahraoui, 1999).

La troisième méthode, largement utilisée, apporte une assez bonne estimation des événements. La pondération événementielle permet la sommation des items et fournit un score global représentatif de l'impact événementiel (Ferreri, 1997). Cet outil offre une bonne fidélité, mais demande une formation pour le cotateur.

Les listes prenant en compte l'évaluation contextuelle des événements s'approchent le plus de ce que qu'un thérapeute peut recueillir au cours d'un entretien. Cependant le risque de la méthodologie est de sur ou sous-évaluer l'importance de l'impact événementiel. L'entretien est enregistré sur cassettes mais cette technique exige des enquêteurs formés et entraînés. La méthodologie mise en œuvre est lourde et nécessite un entretien de deux à trois heures (Chahraoui, 1999).

2.5 CARACTERISTIQUES DE L'ÉVÉNEMENT

Nos connaissances actuelles concernant l'interaction événement/sujets permettent de supposer qu'il n'existerait pas de causalité linéaire (Dantzer, 1989).

Thoits cité par Chanoit et col (1995) insiste sur le fait que la désirabilité sociale de l'événement est particulièrement active dans le domaine de la pathologie mentale, de même que le caractère de gain ou de perte, la valeur d'entrée ou de sortie du champ social, la possibilité de contrôle du sujet sur l'événement et sa possibilité d'anticiper ou non l'événement lié à son caractère prévisible ou normatif.

Il semble important de tenir compte du degré de participation du sujet à la survenue de l'événement.

L'événement de vie peut également se comprendre dans une perspective temporelle, il peut devenir douloureux par sa capacité à réactiver des événements anciens (il s'agit de la théorie de l'après coup où le sens traumatique ne s'acquiert que dans un second temps), (Tousignant et Harris, 2001).

Le paradigme de ce type d'événement est représenté par le traumatisme psychique (ou psychotraumatisme), phénomène d'effraction du psychisme par un événement agressant ou menaçant la vie ou l'intégrité physique (et/ou psychique) du sujet qui y est exposé. L'événement traumatique va s'accompagner d'un sentiment de peur intense, d'impuissance ou d'horreur selon le DSM IV (APA, 1996). D'autres auteurs insistent sur la rupture de la barrière de protection de l'appareil psychique par l'image du « réel de la mort » et sur la notion d'effroi. Le traumatisme psychique a rencontré la mort, au-delà de toute représentation, la mort dans sa dimension la plus réelle (De Clercq et col, 2001).

Le désordre psychotraumatique qui découle de ce type d'événement traumatique désigne tout état psychopathologique apparu dans les suites d'un psychotraumatisme. Il correspond généralement à l'état de stress aigu, à l'état de stress post-traumatique ou névrose post-traumatique. Le sujet est absorbé par le traumatisme qui crée un « corps étranger intra-psychique » et va l'enfermer dans un désarroi qui l'isole. Il ne peut plus fonctionner sur le plan cognitif.

On peut comprendre le traumatisme comme un événement inattendu, imprévisible à l'origine d'un bouleversement radical car, pour le sujet, plus rien ne sera ensuite pareil (Briole et col, 1999).

Ainsi pour parler d'événement traumatique, une personne doit avoir été confrontée au réel de la mort. Il s'agit habituellement d'un événement présentant un caractère d'exception, mais parfois, notamment chez le sujet âgé, l'événement peut être plus anodin et la notion de traumatisme peut alors prendre un sens plus large que dans le cadre de l'état de stress post traumatique.

2.6 CARACTERISTIQUE DE L'INDIVIDU FACE A L'EVENEMENT

Il est aujourd'hui clairement admis que tous les individus soumis à un même événement n'y répondent pas de la même façon (Thurin, 2003).

Certains travaux suggèrent que la manière de réagir aux événements dépend du profil de personnalité. Les sujets présentant une pensée opératoire (Marty, De M'Uzan, 1963) ou alexithymique (Sifnéos, 1973) se caractérisent par un mode de fonctionnement psychique pauvre sur le plan affectif, relationnel et métaphorique. Cette susceptibilité peut entraîner des difficultés à élaborer des événements trop conflictuels ou trop chargés sur le plan émotionnel.

Il existe cependant des alexithymies secondaires, et réactionnelles à une situation très stressante et constituant un style défensif pour se protéger à moindre mal.

Selon une conception plus comportementaliste, le profil de type A ou pattern A (Friedman et col, 1959), les sujets hyperactifs, impatientes et compétiteurs, auraient tendance à accumuler les situations stressantes en se fixant des objectifs trop élevés. Ces traits de personnalité marqués par un sentiment durable d'insatisfaction, semblent prédire la survenue d'événements coronariens. La dimension d'hostilité et

de colère sont à l'heure actuelle plus pertinents pour prédire ce risque (Bruchon-Schweitzer, 1994).

Dans le profil de personnalité de type C, (s'opposant schématiquement au profil A), les sujets sont présentés comme soumis, conciliants, évitant les conflits et réprimant toute manifestation agressive. Ce profil serait associé aux affections prolifératives ou dysimmunitaires bien que ce lien ne soit pas non encore prouvé. De la même manière ces sujets auraient des difficultés à gérer les émotions et les conflits associés aux événements (Attale et col, 2003).

2.7 FACTEURS MODIFIANT L'IMPACT DE L'ÉVÉNEMENT

De multiples facteurs sociaux et environnementaux sont susceptibles de modifier l'impact de l'événement.

La qualité du support social détermine de manière significative l'impact de l'événement. L'absence de relation de soutien et de confiance avec un ami ou un conjoint amplifie ainsi l'impact des événements stressants.

Les représentations socioculturelles et les représentations subjectives de l'individu peuvent influencer la manière de vivre un événement.

La notion de *contrôle perçu* introduite par Rotter en 1966 (Nuissier, 1994) repose sur l'évaluation relative de la menace et les ressources personnelles. Le sujet qui perçoit une situation potentiellement stressante comme contrôlable, minimise le danger et évalue positivement ses ressources personnelles. Dans les situations stressantes où le contrôle est impossible (expériences animales) on observe une baisse des performances, une perte de poids, des lésions gastriques (Dantzer, 1989). Le contrôle perçu est donc un processus cognitif introduisant le modèle transactionnel.

Selon ce modèle transactionnel et psychosocial de la santé, Lazarus et Folkman (1984) définissent le stress comme une véritable transaction entre la personne et l'environnement et dont dépend sa capacité de contrôler les événements. Il existe pour l'individu différents comportements qui permettent de s'ajuster : la perception du stress (modulée par les expériences antérieures, le soutien social, les croyances religieuses et les représentations sociales) les mécanismes de défense et les schémas d'action. Ce modèle de coping (faire face), défini par Lazarus et Launier en 1978 (Senon et col, 1998), met l'accent sur les aspects protecteurs de l'état de santé et pas seulement sur la conception agressogène de l'événement de vie (Côté et col, 1993).

D'autres modèles transactionnels ont été décrits. Celui de Bruchon-Schweitzer (1994), s'intéresse aux caractéristiques contextuelles, environnementales et sociodémographiques pouvant protéger ou fragiliser les individus, ainsi que les variables individuelles. Les transactions mises en place par l'individu consistent à l'élaboration de stratégies d'ajustement selon les ressources disponibles. L'« issue »

est la résultante pour l'individu de son état ultérieur de santé émotionnelle et somatique.

2.8 EVENEMENTS DE VIE ET PATHOLOGIES

De nombreux travaux ont été effectués dans le domaine de la pathologie somatique, psychosomatique, et mentale dans le but d'objectiver un lien avec les événements de vie.

2.8.1 PATHOLOGIE SOMATIQUE :

Il y a plus d'un siècle que le rôle du stress environnemental a été envisagé dans l'apparition de maladies somatiques. Stillier en 1884 (Amiel-Lebigre, 2003) remarque que les ulcères gastriques apparaissent chez des patients qui viennent de subir de sérieuses pertes d'ordre financier.

Concernant les diabétiques, on retrouve des variations importantes de la glycémie ou une augmentation des corps cétoniques liés à des stress secondaires à des situations de vie. Certains travaux retrouvent chez les diabétiques de type I un plus grand nombre d'événements de vie que chez les diabétiques de type II (Friedman, 2003). Cependant, en l'absence d'études prospectives, on ne peut affirmer que le stress est un facteur essentiel à la survenue du diabète.

Dans les années 50, les auteurs constatent que la résistance au bacille de Koch diminue suite à la survenue d'événements de vie. Holmes et col (1957) retrouvent dans les deux ans précédant le début de la maladie ou les rechutes, la survenue d'une ou plusieurs crises de vie.

Les résultats les plus probants sont ceux obtenus par Creed (1981) chez 125 patients venant de subir une appendicectomie. Les chirurgiens ont trouvé chez 50 % des patients un appendice présentant une faible réaction inflammatoire contrairement à ce qui a été retrouvé chez les autres patients. L'auteur utilisant la méthode de Brown et Harris (1978) constate que les sujets dont les appendices étaient normaux avaient expérimenté des événements difficiles dans les 13 semaines qui avaient précédé les premières douleurs abdominales, contrairement aux autres opérés. De plus, ces patients à l'appendice peu inflammatoire, avaient tendance à présenter un plus grand nombre de symptômes somatiques après l'intervention.

Des résultats similaires sont retrouvés pour les syndromes de l'intestin irritable, la gastrite, et la colite (57 % des patients du groupe avec douleurs abdominales sans cause organique rapportent un événement sévère pour les 38 semaines précédentes, 15 % pour les groupes témoins appariés en population générale), (Tousignant et col, 2001).

Tousignant et col, ont montré qu'un stress psychosocial pouvait jouer un rôle important dans le déclenchement de fausses couches.

Il semblerait également que l'évolution du syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA) serait influencée par certains facteurs psychosociaux (risque de progression de la maladie multiplié par quatre) (Feaster, Goodkin, Blaney et col, 1999).

2.8.2 PATHOLOGIE PSYCHOSOMATIQUE

La pathologie psychosomatique représente classiquement la traduction d'un trouble psychique en affection somatique. La psychosomatique repose sur le concept d'un équilibre du fonctionnement humain, d'une homéostasie somato-psychique régissant les équilibres. Aujourd'hui la « recherche psychosomatique » s'intéresse à l'étude concomitante des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux des phénomènes de santé et de maladie.

Le stress et les événements de vie semblent jouer un rôle dans l'apparition de l'eczéma. Brown D.G. en 1967, (Amiel-Lebigre, 2003), a retrouvé une majorité de patients ayant vécu au moins un stress événementiel lié à des besoins de dépendance, et pour plus de la moitié des patients dans les trois mois précédant l'apparition des troubles.

L'asthme, maladie chronique, suit de manière assez fidèle la survenue d'événements de vie. Des événements comme la séparation de la mère ou l'abandon ont été retrouvés dans le mois qui précède la première crise. L'entrée dans la vie active, un deuil ou un départ à la retraite peuvent réactiver des conflits anciens et déclencher de nouvelles crises d'asthme. Pour les psychosomaticiens, certains asthmatiques présentent une personnalité « de type allergique », marquée par une absence d'agression envers les autres, et une grande facilité à établir des relations interpersonnelles (Ranty, 1994).

L'ulcère gastro-duodéal a longtemps été considéré comme une maladie « psychosomatique », et il a été montré à de multiples reprises que ces patients ont un surcroît d'anxiété et de dépression. Plusieurs études montrent que ces patients vivent un type spécifique d'événements de vie : « la frustration d'un objectif » (Tousignant et col, 2001).

Actuellement l'ulcère gastro-duodéal est lié à l'infection à *Helicobacter pylori*. Cependant c'est une minorité des patients porteurs de *H.pylori* qui développeront un ulcère qui semble donc résulter de facteurs bactériens, environnementaux et de l'organisme hôte.

L'hypertension artérielle essentielle est une pathologie où le rôle du stress est connu de longue date. Les fluctuations tensionnelles seront majorées lors de stress

au cours du travail allié à une faible possibilité de décision. La réminiscence de situations stressantes, qu'elles soient évoquées par le dialogue ou par la pensée, objective le rôle du stress sur la tension artérielle (Le Pailleur, 2003).

La polyarthrite rhumatoïde, dès les années 50, faisait partie des pathologies réputées psychosomatiques par l'école de Chicago. Des études récentes objectivent que ce sont les sujets dépourvus de facteur rhumatoïde, qui rapportent le plus d'événements défavorables, antérieurs au déclenchement de la maladie (Consoli, 2003).

2.8.3 PATHOLOGIE MENTALE

Nous aborderons, de manière succincte, les différentes données concernant événements de vie et pathologie mentale. Il est intéressant de noter que l'hospitalisation en milieu psychiatrique est en relation fréquente avec l'accumulation d'événements qui surviennent dans les mois précédents (Pringuey, 1995).

Les événements de vie semblent jouer un rôle précipitant dans le déclenchement de la schizophrénie ou d'épisodes psychotiques aigus (Amiel-Lebigre, 1998), (Tousignant et col, 2001).

C'est la pathologie dépressive qui a été le plus étudiée dans ses rapports avec l'événement de vie. L'influence de certains événements de vie sur la genèse et l'évolution des dépressions est aujourd'hui bien établie. Les événements négatifs précoces (pertes, psychotraumatismes) contribuent au développement d'une vulnérabilité dépressive, alors que les événements stressants récents favorisent le déclenchement du premier accès, et dans une moindre mesure des récurrences (Hardy et col, 2003). Des travaux récents montrent une absence de différence entre les dépressions unipolaires et bipolaires concernant les événements de la vie (Chahraoui, 1999).

Le nombre d'événements stressants survenus dans la vie des futurs déprimés serait trois fois plus élevé que celui trouvé chez des témoins considérés comme normaux. La rechute dépressive serait également associée à des événements de vie (Amiel-Lebigre, 2003, 1998 ; Brown & Harris, 1978 ; Paykel, 1981).

Le rôle des événements stressants dans le déclenchement des épisodes de dépression endogène a clairement été mis en évidence par Brown et col (1973). Ils ont montré que parmi un groupe de femmes dépressives, 60 % d'entre elles avaient vécu dans les six mois, un ou plusieurs événements qualifiés de sévère. Les événements joueraient un rôle beaucoup plus important dans le déclenchement des premiers épisodes dépressifs avec notamment une valeur de perte importante.

Un autre aspect de la dépression est qu'elle ne survient pas chez n'importe qui. Toute personne soumise à des traumatismes psychologiques de l'ordre d'une expérience de perte ou d'une blessure narcissique profonde, c'est-à-dire confronté à un stress grave, peut présenter un état de dépression transitoire. La vulnérabilité

dépressive est caractérisée par le fait que les déprimés n'ont pas les ressources endogènes suffisantes pour réagir au stress. Les auteurs évoquent une vulnérabilité constituant une trace de stress ancien notamment survenu au cours de l'enfance. De façon globale et significative, les déprimés adultes ont vécu davantage d'événements, notamment des pertes parentales lors de l'enfance ou de l'adolescence, que des sujets non déprimés. Ces événements précoces constituent une vulnérabilité dépressive chez l'adulte (Ferreri, 1997).

Au niveau biologique, la dépression se caractérise par une hypercortisolémie, une diminution de la sensibilité des récepteurs hypothalamiques aux corticoïdes, un échappement au rétrocontrôle inhibiteur des corticoïdes sur l'hypothalamus, et une désensibilisation de l'effet des corticoïdes sur les récepteurs à tous les niveaux (glucorésistance se développant aussi bien au niveau central que périphérique), (De Beaurepaire, 2002).

Maes a proposé un modèle immunitaire élaboré sur la dépression. Il défend l'existence d'une activation auto-immune dans les états dépressifs, avec en particulier l'augmentation du taux des anticorps antinucléaires, la modification du pourcentage de lymphocytes T4 helper et T8 suppresseurs et l'activité accrue des cellules phagocytaires. Il met au centre de ce dispositif biologique, l'augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (Maes, 1995).

Ce sont les suicidants qui présentent le plus grand nombre d'événements (Paykel, 1981). Dans les six mois précédant la tentative de suicide, ces sujets ont vécu en moyenne 3,3 événements, chiffre supérieur aux dépressifs et aux témoins. C'est principalement dans le mois qui précède la tentative que la concentration d'événements est la plus forte.

Il semble également que, dans le trouble anxieux, l'événement constitue un danger important pour le sujet, alors que pour la phobie l'événement correspondrait à des ennuis interpersonnels. Pour l'attaque de panique il s'agirait plutôt du décès ou de la maladie grave d'un proche (Tousignant et col, 2001).

2.9 CONCLUSION

Les événements de vie font partie du cours naturel de l'existence, et constituent des périodes inéluctables de réorganisation. Les événements de vie stressants ne sont pas naturellement inscrits dans le développement de tout être humain. Ces moments critiques peuvent s'avérer aménageables, ou au contraire traumatiques, c'est-à-dire « provoquer la nécessité d'un réaménagement le moins coûteux possible pour l'intégrité du sujet » (Kestemberg, 2001).

3. RELATIONS ENTRE STRESS ET DERMATOLOGIE

La théorie des enveloppes et du Moi-Peau, développée par D. Anzieu (1985), suggère clairement une corrélation entre l'émotionnel, le psychisme et la barrière protectrice que représente la peau. De plus, peau et système nerveux central partagent une même origine embryologique : ils proviennent du feuillet ectodermique.

Dans un premier temps l'organisation anatomique et fonctionnelle de la peau sera rappelée, puis un examen des données de la littérature confirmera les effets du stress sur la peau et ses liens avec l'immunité, la psychopathologie de la peau comme enveloppe clôturera ce chapitre.

3.1 RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES : (d'après Consoli, 1997 et Misery, 1996,1997)

La peau est constituée par la juxtaposition d'un épithélium stratifié, l'épiderme, d'un tissu conjonctif, le derme et d'un tissu adipeux, l'hypoderme, l'ensemble contenant des annexes spécialisées comme le follicule pileux, les glandes sébacées ou encore les glandes sudoripares accrines ou apocrines.

La peau constitue une barrière particulièrement efficace contre les agressions extérieures : blessures, organismes pathogènes, froid, chaleur, ultra violets...

3.1.1 L'EPIDERME

L'épiderme est organisé en plusieurs couches successives caractérisées par une transformation cellulaire progressive d'un état de prolifération vers un état de différenciation pour les structures superficielles.

L'épiderme est constitué majoritairement de structures dérivant du feuillet embryologique ectodermique (les kératinocytes, mélanocytes, cellules de Merkel) et du feuillet mésodermique (les cellules de Langerhans). Les kératinocytes représentent la principale cellule épidermique (90% des cellules de l'épiderme).

Les couches principales de l'épiderme sont : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée. La couche basale repose sur une lame basale et cette zone de transition avec le tissu conjonctif est appelée jonction dermo-épidermique.

La couche basale renferme les cellules souches caractérisées par une activité mitotique importante. Les mélanocytes responsables de la pigmentation et les cellules de Merkel sont présents dans la couche basale.

La couche épineuse est formée de cinq à six couches de kératinocytes de forme polyédrique. Elle est le siège d'une synthèse importante de filaments de kératine. La couche épineuse renferme également les cellules de Langerhans spécialisées dans la présentation des antigènes.

La couche granuleuse comporte des kératinocytes de forme plus allongée, en voie de dégénérescence et caractérisées par la présence de granules de kératohyaline qui sont impliqués dans la formation de la matrice insoluble de la couche cornée. Classiquement, le renouvellement de l'épiderme est estimé à vingt-huit jours.

La couche cornée qui participe à la fonction barrière de la peau, comporte de quinze à vingt couches cellulaires. C'est une superposition de cellules totalement différenciées, les cornéocytes, formant des lamelles horizontales très allongées. A l'intérieur de ces cellules anucléées, les grains de kératohyaline s'agglomèrent et forment un complexe fibro-amorphe, très riche en molécules de kératine.

3.1.2 LE DERME

Le derme est un tissu conjonctif fibro-élastique composé de cellules et d'une matrice formée de protéines fibreuses (collagène, élastine).

Richement vascularisé et innervé, il assure à la peau nutrition, soutien et élasticité.

Il renferme un grand nombre de types cellulaires comme les fibroblastes, les mastocytes, les macrophages et les lymphocytes.

3.1.3 L'HYPODERME

L'hypoderme, ou tissu sous-cutané, sépare le muscle du derme. Il assure les réserves d'énergie et de nutriments, la thermorégulation et modèle la silhouette en fonction de l'âge.

3.1.4 ANNEXES CUTANÉES

Elles sont constituées par l'appareil pilo-sébacé, les glandes sébacées et les glandes sudoripares.

3.1.5 VASCULARISATION ET INNERVATION

La vascularisation cutanée joue un rôle important dans les mécanismes de thermorégulation, de défense et de nutrition.

L'innervation sensitive se compose de terminaisons nerveuses libres ou encapsulées, et sont associées à des sensations comme la douleur, le prurit, les modifications thermiques. Ces terminaisons nerveuses sont principalement représentées par les corpuscules de Wagner-Meissner, de Vater-Pacini, de Ranvier.

Des contacts étroits entre fibres nerveuses et cellules cutanées ont été observés en microscopie électronique. (Misery, 1996, 1997) Ces terminaisons nerveuses libèrent des neuromédiateurs tels que la substance P ou le *calcitonine gene related peptide*, qui sont à l'origine de l'inflammation neurogène. Les cellules de Merkel sont en contact direct avec les terminaisons nerveuses, ainsi que les cellules de Langerhans.

L'innervation motrice de la peau est assurée par les fibres sympathiques du système nerveux autonome, contractant les muscles lisses des vaisseaux, des glandes sudoripares et des muscles arrecteurs.

3.1.6 LES EFFECTEURS CUTANES DU STRESS

La plupart des cellules cutanées possèdent des récepteurs pour un grand nombre d'hormones ou de neurotransmetteurs, constituant ainsi les effecteurs potentiels de la réponse au stress.

La peau possède un système local qui met en jeu la corticotropin-releasing hormone (CRH) et les peptides dérivés de la pro-opiomélano-cortine, c'est-à-dire un système s'apparentant à l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce système est présent principalement au niveau des kératinocytes mais aussi des mélanocytes et des lymphocytes (Besné et col, 2003).

De nombreuses hormones sécrétées au cours du stress agissent sur la peau comme le CRH qui peut agir en tant qu'agent pro-inflammatoire en induisant une dégranulation des mastocytes. L'ACTH stimule la mélanogénèse. Les opioïdes inhibent la prolifération et la différenciation des kératinocytes. Les glucocorticoïdes en cas d'hypercorticisme provoquent une atrophie cutanée, une acné, un hirsutisme et une alopécie. Les hormones sexuelles et les hormones thyroïdiennes peuvent entraîner de profondes modifications cutanées.

De très nombreux neuromédiateurs ont été identifiés dans la peau, produits par les cellules nerveuses et neuroendocriniennes (cellules de Merkel), mais aussi par les kératinocytes et les cellules de Langerhans (Misery, 2001).

On dénombre une vingtaine de neuromédiateurs et de neurohormones communs au système nerveux, au système immunitaire et à la peau. Ces trois systèmes, longtemps considérés comme indépendants, sont étroitement liés

anatomiquement et physiologiquement. La notion de système neuro-immuno-cutané intègre ces trois systèmes et confirme le rapport étroit du derme avec le stress.

3.2 CONSIDERATIONS PSYCHOPATHOLOGIQUES SUR LA PEAU

La peau constitue un organe sensoriel complexe et une enveloppe protectrice contre les agressions du milieu extérieur. Elle constitue aussi un organe privilégié de la vie de relation. La peau exprime, dévoile et trahit parfois les sentiments et les émotions. La moiteur brutale des paumes et des aisselles, l'érythème pudique traduisent une décharge émotionnelle immédiate ou des pensées interdites (Haynal et col, 1997). La peau est «miroir de l'âme» (Bourgeois, 1998). Elle traduit l'identité du sujet et notamment son «identité sexuelle».

Chez l'animal (notamment chez le singe) H. Harlow (Mazet, 2003), a montré expérimentalement, à la fin des années 50, l'importance des contacts cutanés avec la mère ou son substitut. Il a ainsi souligné l'importance des stimulations précoces, toute carence entraînant des tendances agressives, antisociales, persistant jusqu'à l'âge adulte.

La psychanalyse s'est penchée sur le développement somato-psychique des individus, et a montré le caractère primordial de la relation mère/enfant. Cette relation médiatisée par la peau permet à l'enfant une représentation non fragmentée de son monde interne. Le sentiment de sécurité engendrée par les bons soins de la mère assure les fondements de son narcissisme primaire.

Pour Winnicott (1962), les soins apportés par la mère lors du nourrissage, le portage (holding) et les manipulations (handling), assurant la satisfaction des besoins du nourrisson, sont l'occasion d'une communication préverbale. Les échanges sensoriels durant la tétée, la chaleur du contact et les gestes caressant (Winnicott, 1962), la concordance des rythmes (Anzieu, 1985) assurent un lien sécurisé qui repose sur la fiabilité des objets, et permet ainsi d'entrer en relation avec eux.

La peau est aussi le médiateur du besoin d'attachement primaire développé par Bowlby (1969). Ce système instinctuel inné comporte notamment la succion, l'étreinte, l'agrippement, les pleurs et le sourire.

Anzieu (1985) a déterminé la peau comme une interface, un organe privilégié d'échanges multiformes et support de l'approche relationnelle de l'individu.

Le **Moi-Peau** apparaît ainsi sous la forme d'une représentation primaire et métaphorique du Moi, étayée sur la sensorialité épidermique et proprioceptive. Il s'agit « d'une figuration dont le Moi de l'enfant se sert au cours des phases précoces de son développement pour se représenter lui-même comme Moi à partir de son expérience de la surface du corps ». Cet auteur distingue plusieurs fonctions du Moi-peau conçues sur le modèle des fonctions de la peau : maintenance, contenance, pare-excitation, individuation, inter-sensorialité, soutien de l'excitation sexuelle, recharge libidinale et inscription des traces. Ainsi la peau fait fonction de « sac qui

contient et retient à l'intérieur le bon et le plein que l'allaitement, les soins, le bain de paroles y ont accumulés », la peau est aussi « l'interface qui marque la limite avec le dehors et maintient celui-ci à l'extérieur » et c'est la barrière qui protège des agressions en provenance des autres êtres ou objets. La peau constitue également un lieu de communication primaire avec autrui établissant des relations signifiantes.

Le Moi-peau et les enveloppes servent donc à contenir les pulsions qui découlent des expériences sensori-motrices précoces.

La peau occupe aussi une place importante dans le langage métaphorique. En effet ne dit-on pas « à fleur de peau », « sauver sa peau », « la peau de chagrin » etc. ? Les expressions « avoir la peau de quelqu'un » ou « lui faire la peau » expriment la conception que celui qui possède la peau d'un autre en est le maître (cf. le scalp des indiens) (Bourgeois, 1998). L'idée de « se mettre dans la peau d'un autre » illustre le changement d'identité.

La peau peut être support de codes sociaux ou culturels, par le bronzage, les parfums, le maquillage, les différents traitements des cheveux ou des ongles. (Misery, 2000)

La peau peut aussi être le support des coutumes religieuses, par la circoncision, la tonsure et bien d'autres pratiques rituelles.

La peau, expression de la problématique narcissique, laisse voir l'impossible construction identitaire du sujet par des modifications volontaires parfois violentes, qu'elle soit scarifiée, percée, liftée, « bodybuildée » ou tatouée.

Ainsi la peau, organe relationnel parfois vecteur de séduction, peut être à l'origine d'un rejet social comme le racisme. Altérée, elle peut entraîner l'exclusion par les pairs, en particulier chez les adolescents comme c'est le cas pour l'acné.

3.3 LA REPONSE CUTANEE AU STRESS (Besné et col, 2003)

La peau fait partie des cibles de la cascade neuro-hormonale du stress, décrite dans le premier chapitre.

En cas de stress aigu, les catécholamines libérées dans la circulation sanguine provoquent immédiatement une vasoconstriction périphérique et une hyper sudation.

Au cours du stress la fonction barrière de la peau est modifiée. On retrouve une corrélation directe entre l'intensité du stress psychologique et la détérioration de la fonction barrière cutanée. Un stress aigu s'accompagne d'une sécrétion de cortisol, de catécholamines, de cytokines inflammatoires et se traduit par une diminution de la perte en eau. En revanche un stress lié à une activité physique n'induit pas de modification de la fonction barrière mais stimule l'immunité cellulaire (Denda et col, 2000).

Comme pour toutes les grandes fonctions cellulaires de l'organisme le stress induit la différenciation et la modulation des cellules T et des macrophages. Par la modification de la balance Th1/Th2 (cellules T helper de type 1 ou 2), les neurohormones stimulent soit l'immunité cellulaire (par l'intermédiaire de l'IL 1, IL 12, l'interféron gamma), soit l'immunité humorale (par l'intermédiaire de l'IL 4, l'IL 5), (Tausk, 2001).

De manière globale il semblerait que le stress aigu stimule les réactions immunitaires alors qu'un stress chronique les diminue.

Ainsi au cours du stress aigu, l'organisme mobilise des leucocytes au niveau de la peau en augmentant l'expression des molécules d'adhésion et en attirant les cellules sur les sites d'inflammation (Tausk, 2001).

À l'inverse, au cours du stress chronique la réaction d'hypersensibilité retardée et la cicatrisation sont ralenties.

La réponse de la peau au stress semble donc être une réaction coordonnée entre les messages nerveux et hormonaux d'origine centrale et les effecteurs neuroendocriniens et immunologiques locaux.

3.4 STRESS ET PATHOLOGIES CUTANÉES

L'opinion commune attribue aux événements de vie stressants un rôle dans le déclenchement ou l'exacerbation des maladies dermatologiques. Qu'en est-il réellement aujourd'hui, à la lumière des nombreuses publications sur ce sujet ?

De nombreuses maladies cutanées peuvent voir leurs poussées déclenchées par un stress. Il s'agit essentiellement de dermatoses inflammatoires : psoriasis, dermatite atopique, pelade, vitiligo, dermatite séborrhéique etc.

Les événements stressants peuvent déclencher les poussées de **dermatite atopique**, comme ce fut le cas lors du tremblement de terre de Hanshin en 1995, qui entraîna une exacerbation des poussées, selon Banea et col (2001).

La **pelade** survient fréquemment chez des patients dont la réaction au stress est inappropriée du fait d'un terrain dépressif (Gupta et col, 1997). En on ne peut pas affirmer que la pelade soit liée au stress mais la grande majorité des études sont en faveur de cette hypothèse (Misery, 2001).

Le **vitiligo** se caractérise par une dépigmentation de certaines zones cutanées. Les stress physiques ou psychologiques sont connus pour induire ou rythmer ses poussées d'après Misery (2000).

Le rôle du stress dans les poussées d'**acné** est manifeste chez de nombreux adolescents au moment des examens (Besné et col, 2003).

Le **psoriasis**, maladie dermatologique inflammatoire érythémato-squameuse, est l'exemple même où les relations entre le stress et les poussées sont statistiquement significatives. Sa prévalence dans la population générale varie de 1 à 2 %, son étiologie précise est inconnue, mais des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle primordial. La majorité des données de la littérature, étudiant le psoriasis, attribue un rôle aux événements stressants dans la survenue, l'exacerbation ou les poussées de psoriasis (Seville, 1977, 1978 ; Fava et col, 1980 ; Polenghi et col, 1987 ; Baldaro et col, 1989 ; Picardi et col, 2001...).

Pour Gupta et col (1987), les facteurs psychosociaux pourraient contribuer à l'exacerbation du psoriasis chez 40% à 80% des patients. Dans la plupart de ces études, le délai entre le stress et l'apparition du psoriasis ou d'une des poussées, varie entre deux jours et quatre semaines (Consoli, 1997). Il ne semble pas exister de corrélation entre la gravité du psoriasis et l'intensité de l'impact émotionnel de l'événement stressant subi. Les mauvais répondeurs au stress, semblent cependant développer un psoriasis plus grave.

Au cours de la guerre de Bosnie, les poussées de psoriasis étaient nettement plus intenses, et la sévérité de l'atteinte était corrélée à l'intensité du stress (Besné, 2003).

Le psoriasis ne semble pas survenir sur un trait de personnalité particulier (Misery, 2000). Cependant, les patients porteurs du psoriasis, semblent pouvoir tirer bénéfice d'une psychothérapie, qu'elle soit à médiation verbale, corporelle ou médicamenteuse.

Il a également été évoqué un lien entre stress et poussées d'**herpès** de type I ou II (Green et col, 1997).

Certains auteurs différencient les maladies **psychocutanées** comme Koblenzer (1983), (cité par Le Vaou et col, 2000), en une classification individualisant :

- les maladies d'origine strictement psychologique comme les excoriations névrotiques, les pathomimies, le syndrome d'Ekbohm ;
- les maladies où l'implication de facteurs psychologiques est nettement établie : urticaire, prurit généralisé, pelade (alopécia areata) ;
- les maladies dépendant de facteurs génétiques et environnementaux dont l'évolution peut être affectée par des facteurs de stress, comme le zona, le psoriasis et l'eczéma.

4. RELATIONS ENTRE SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET SYSTEME IMMUNITAIRE

4.1 IMMUNOLOGIE, STRESS ET EVENEMENTS DE VIE

L'homéostasie des organismes vivants est assurée par les trois grands systèmes de communication et d'intégration : le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire.

Le lien entre stress, événement de vie et immunité a souvent été évoqué. Déjà Alexander en 1977 émettait l'idée que « les facteurs émotionnels influencent tous les processus physiologiques par l'intermédiaire des voies nerveuses et humorales » (Stora, 1991).

Depuis les années 80, une nouvelle discipline est apparue : la psycho-neuro-immunologie, intégrant les relations existant entre les facteurs psychosociaux, le système nerveux central, le système immunitaire et la maladie (Keller et col, 1999).

Le système immunitaire, chargé de la défense de l'organisme contre des agents pathogènes, longtemps considéré comme autonome, s'intègre en réalité dans un ensemble constitué par le système nerveux et le système endocrinien. Les relations entre ces différents systèmes n'ont pu être étayées que par la découverte depuis les deux dernières décennies de nombreuses molécules communes (Wilder, 1995).

4.2 CONCEPT D'AUTO-IMMUNITE

Afin de comprendre les évolutions récentes de la biologie et la rupture des mécanismes de tolérance du système immunitaire vis à vis de l'organisme, il semble nécessaire de revenir à l'explication historique, de la cause des maladies.

4.2.1 HISTORIQUE

Reprenant l'opposition ancienne qui divisait l'école de Cnide dirigée par Galien et l'école de Cos sous l'égide d'Hippocrate, à la fin du XIX^{ème} siècle, deux courants de pensée tentent d'expliquer l'origine des maladies (Ranty, 1994 ; Baudin, 1998).

- Le premier courant est celui de la théorie infectieuse des maladies, découlant principalement des travaux de Pasteur, qui considère que le corps est sain jusqu'à ce qu'il tombe malade par l'intrusion d'un corps étranger (virus, microbe).

- L'autre courant, dominé par Charles Bouchard, s'inspire des découvertes faites en chimie avec l'authentification de toxines normalement élaborées et éliminées par l'organisme.

Les partisans de cette dernière théorie, mettaient le normal et le pathologique dans un rapport de continuité, et la maladie apparaît comme l'expression des ressources et des déséquilibres du sujet malade. Les facteurs externes (bactéries, poisons...) ne révélant que ces déséquilibres.

Paul Erlich (1906) va développer une thèse contraire à celle de Bouchard, celle de *l'horror autotoxicus*. Il énonce clairement : « la nature a horreur de l'auto toxicité ». Pour prouver sa théorie, de multiples expériences animales seront développées, mais les incertitudes expérimentales et scientifiques lui donneront pour un temps raison et feront tomber en désuétude le concept d'auto anticorps et d'auto-immunité.

C'est en Australie que renaît l'intérêt pour l'auto-immunité avec Burnet qui publie en 1941 et 1949 « la production des anticorps ». Il désigne sous le terme de tolérance l'aptitude à ne pas s'immuniser contre du matériel étranger.

Les réactions immunitaires deviennent le résultat d'un long apprentissage. Burnet a permis de définir l'immunologie comme une véritable science du Soi et du non-Soi.

Le paradoxe du système immunitaire, qui, comme l'a décrit Baudin (1998), « doit à la fois connaître le Soi pour le différencier du non-Soi et l'ignorer pour éviter de se détruire », ne sera levé que dans les années 70, où il sera considéré comme un réseau d'interaction en équilibre dynamique.

4.2.2 AUTO-IMMUNITÉ PHYSIOLOGIQUE (d'après Dubucquoi, 2000 ; Roitt, 1997 ; Consoli, 1988)

Tous les lymphocytes sont produits dans la moelle osseuse hématopoïétique, à partir de cellules souches multipotentes situées dans le foie foetal puis dans la moelle osseuse. Leur différenciation donne deux grandes lignées, la lignée *myéloïde* (les polynucléaires, les plaquettes, les monocytes se transformant en macrophages une fois traversée la paroi des vaisseaux) et la lignée *lymphoïde* (lymphocytes B – immunité humorale et les lymphocytes T – immunité cellulaire). Il existe également des cellules non B-non T, dites « nulles », comme les cellules NK (natural killer), et les cellules tueuses ou K.

Ces lymphocytes B ou T sont capables de reconnaître une molécule ou antigène par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique : immunoglobuline pour le lymphocyte B ou *T cell receptor* pour le lymphocyte T. Ces récepteurs sont produits par l'association aléatoire de gènes et constituent une capacité de reconnaissance

phénoménale (le répertoire immunitaire est constitué de dix puissance quinze récepteurs différents, soit un million de milliards !). Les lymphocytes B peuvent reconnaître l'antigène sans que celui-ci soit modifié. Les lymphocytes T, eux, ne reconnaissent l'antigène qu'une fois dégradé et présenté par une molécule du complexe HLA.

Ainsi les récepteurs spécifiques pour l'antigène préexistent à l'introduction de toute molécule antigénique, et les mécanismes d'association aléatoires des gènes génèrent des récepteurs potentiellement capables d'interagir, autant avec les molécules étrangères (non-soi), que les propres molécules de l'organisme (soi).

L'auto-immunité est un phénomène naturel. Trente pour cent des anticorps circulant sont capables d'interagir avec d'autres anticorps. Ils participent à l'éducation du système immunitaire et à son contrôle. Ainsi toute personne saine possède un taux minimum d'auto anticorps circulant, ce phénomène est appelé auto-tolérance.

Les cytokines constituent la seconde catégorie de facteurs impliqués dans la réponse immune. Les cytokines, indispensables dans une réponse immunitaire efficace, peuvent présenter des effets délétères comme lors du choc septique. La communication entre les lymphocytes T, B, monocytes et macrophages, assurant la prolifération cellulaire et la production d'anticorps, est médiée par ces messagers solubles. Les cytokines constituent un ensemble de molécules assurant la communication à courte distance entre les cellules immunes, et parfois à plus longue distance (Galinowski et col, 1997).

La production et l'activité des cytokines sont régulées par les glucocorticoïdes, soulignant le lien entre système immunitaire et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Les cytokines ne constituent pas des hormones, elles sont produites par différentes cellules, n'ont pas de cible unique, et elles présentent un spectre étendu d'activités (Galinowski et col, 1997).

4.2.3 UNE REPOSE IMMUNE CONTROLEE

Le système immunitaire assure ses fonctions de protection sous le contrôle de plusieurs mécanismes de régulation. L'apprentissage lui permet de distinguer les auto-antigènes (à préserver) des agents potentiellement toxiques, à éliminer. Cette étape « d'éducation » passe par l'élimination de la majorité des lymphocytes (récepteurs inefficaces, ou capables de reconnaître un auto-antigène). Ces mécanismes d'élimination (ou apoptose) restent insuffisants car il persiste à l'état physiologique des cellules auto-réactives (Dubucquoi, 2000).

La tolérance centrale aux antigènes du soi est acquise dans le thymus par délétion des cellules T dont les récepteurs se lient avec une forte affinité aux antigènes du soi du thymus. Certaines cellules T de faible affinité ou présentant des récepteurs dirigés contre des antigènes absents du thymus, rejoignent le pool des cellules T périphériques (Roitt, 1997).

Des mécanismes de tolérance périphérique prennent le relais pour éviter une activation inappropriée des cellules auto-réactives. Cette tolérance extra-thymique aux antigènes du soi repose sur trois mécanismes : l'ignorance des antigènes du soi lorsque ceux-ci sont séquestrés dans les tissus, dans certaines circonstances particulières la délétion (destruction physique du lymphocyte) ou l'anergie (mécanismes d'activation du lymphocyte bloqués).

La délétion clonale des cellules B a lieu dans la moelle osseuse. Les cellules B qui expriment des récepteurs d'antigène de haute affinité pour un antigène du soi vont être détruites au cours de leur différenciation.

Les parties variables des immunoglobulines, ont elles-mêmes les propriétés antigéniques : elles constituent des idiotypes. À l'état normal l'organisme peut produire des anticorps anti-idiotypes, mais de manière contrôlée et en petite quantité, chaque nouvelle série d'anticorps donnant en cascade une série supplémentaire d'autres anticorps pouvant se contrôler mutuellement sous forme de réseau (Consoli, 1988).

Ainsi l'activation des cellules immunes ne peut aboutir que s'il existe une coopération entre les cellules présentatrices de l'antigène qui transmettent aux cellules les signaux de « danger ». S'il vient à manquer un maillon de cette signalisation, la cellule immune est bloquée dans son programme fonctionnel (anergie).

Après l'activation du système immunitaire, d'autres mécanismes concourent à freiner cette réponse (cytokines anti-inflammatoires).

4.2.4 L'AUTO-IMMUNITE PATHOLOGIQUE

L'auto immunité constitue une rupture de tolérance du soi, à l'égard de ses propres déterminants antigéniques (Roitt et col, 1997).

Les maladies auto-immunes se partagent entre des affections spécifiques d'organe comme le pemphigus ou la thyroïdite d'Hashimoto et des affections non spécifiques d'organe comme le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde.

Ces pathologies auto-immunes ne constituent que l'exagération de processus physiologiques (Youinou, 1994). Classiquement la tolérance est rompue par activation polyclonale des lymphocytes B, par attraction anormale par les auto-antigènes ou l'intervention aberrante des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. L'auto-immunité peut également survenir en cas de réaction croisée avec un antigène provenant d'un micro-organisme proche d'un antigène du soi.

Cette auto-immunisation se perpétue jusqu'à créer des lésions d'organe, comme dans le pemphigus vulgaire où la peau est touchée (voir mécanismes auto-immuns impliqués dans la pathogénie du pemphigus).

Les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la rupture de la tolérance du soi semblent être influencés par des facteurs génétiques (plus grande prévalence des maladies auto-immunes chez les jumeaux monozygotes). Le système HLA est considéré comme faisant partie des gènes de susceptibilité (Dubucquoi, 2000).

La participation de facteurs environnementaux a été montrée de manière indirecte. Il existe en effet une répartition des maladies auto-immunes selon un gradient Nord/Sud, parallèlement à une plus grande prévalence des comptages infectieux, notamment viraux.

La participation de facteurs endocriniens est indéniable : il existe une plus grande prévalence des maladies auto-immunes dans la population féminine (Goldsby, 2003) en période d'activité génitale. Cette différence du sexe-ratio tend à s'amenuiser avec l'âge.

4.2.5 AUTO-IMMUNITÉ ET APPROCHE PSYCHOSOMATIQUE

Selon Smadja (2003), les psychanalystes psychosomaticiens sont souvent confrontés à des malades dont la pathologie concerne les déficiences du système immunitaire.

Il est frappant de constater les analogies de langage entre les concepts psychiatriques et immunologiques. Ne parle-t-on pas «de soi, de non soi, d'agression et d'auto agression, de tolérance et l'intolérance, de conflits et de rivalités», comme le faisait remarquer Mazet (1986).

Ainsi la notion l'immunité par son rôle d'organisation défensive biologique n'est pas sans rappeler l'organisation défensive de pare-stimulus ou pare-excitation selon Freud (Laplanche & Pontalis, 1967).

La recherche psychosomatique a donc pour objet le fonctionnement mental du malade somatique, en tenant compte de son économie psychique (Marty, 1990).

Concernant les pathologies auto-immunes, se pose la question de la compréhension «des mécanismes intimes responsables de la rupture de l'auto tolérance à un moment donné dans la vie d'un individu et qui le fait brutalement basculer de la santé vers la maladie» (Smadja, 2003).

Deux notions conceptuelles permettent de penser la maladie auto-immune : le phénomène de désinhibition pulsionnelle et d'autodestruction (Freud cité par Smadja, 2003). Ces deux notions impliquent que les pulsions régissent non seulement la vie psychique mais aussi la vie végétative. Elles s'apparentent alors à une pulsion de mort.

L'école de Paris de psychosomatique s'est penchée sur la notion d'organisation économique du malade, et notamment sur la qualité du travail mental appelé processus de mentalisation. Pierre Marty a individualisé deux types de désorganisation somatique, une de courte durée et l'autre progressive, source de maladie évolutive et grave. Pour cet auteur elles sont liées « aux excès d'excitation traumatisante et désorganisante, aux obstacles à leur élaboration mentale... et à l'insuffisance des capacités régressives chez le patient » (Marty cité par Smadja, 2003). Ainsi il s'agirait d'une dépression essentielle qui déclencherait ou aggraverait la rupture de l'équilibre immunitaire de l'organisme.

La recherche psychosomatique n'offre pas de modèle précis sur les rapports entre fonctionnement mental et maladie auto-immune, mais propose un cadre général, comme la désorganisation mentale, pour expliquer les dérégulations du système immunitaire.

4.3 STRESS ET IMMUNITÉ

Suspectées depuis peu, les relations entre le stress, l'immunité et le psychisme, trouvent un support biochimique commun par la découverte d'interactions fonctionnelles et de molécules partagées par le système immunitaire et le système nerveux (Dantzer, 1999 ; Dantzer et col, 2003 ; Jacque, 2003).

4.3.1 INFLUENCE DU SYSTEME NERVEUX SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE :

Les organes lymphoïdes primaires comme le thymus, ou secondaires comme la rate et les ganglions lymphatiques, sont innervés par les fibres sympathiques noradrénergiques. Les cellules immunes possèdent en outre des récepteurs fonctionnels aux neurotransmetteurs classiques et à différents neuropeptides (par exemple la beta-endorphine, la noradrénaline, l'hormone somatotrope ou Growth Hormone, le peptide P...). Ces neurotransmetteurs exercent une action de type autocrine ou paracrine sur les cellules immunes qui peuvent se montrer capables, à leur tour, de synthétiser et de libérer divers peptides se comportant comme des cytokines (Dantzer, 1999).

Des expériences de lésion cérébrale, de stimulation intracérébrale, ou d'activation cérébrale par diverses agressions, montrent que le système nerveux central influence les réponses immunes. Renoux et col (1980) (cité par Galinowski, 1993) et Neveu et col, 1986 (cité par Dantzer, 1999), ont montré que l'ablation du cortex gauche chez la souris entraîne une baisse de la lymphoprolifération et de l'activité cellulaire des NK. La lésion de l'hémi-cortex droit induit des effets contraires. Il existe donc une asymétrie dans la modulation exercée par le cerveau sur le système immunitaire (Galinowski, 1997).

Le stress influence la réponse immune, notamment par l'activation de l'axe corticotrope et la régression des organes lymphoïdes accompagnée d'une baisse des défenses immunitaires. Dès les années cinquante et soixante, des travaux

réalisés in vivo montrent que l'exposition à diverses agressions augmente la croissance tumorale, diminue la résistance de l'hôte à divers agents infectieux et fait chuter la production d'anticorps.

Ce n'est qu'à partir des années 1980 qu'il a été possible de montrer que les réponses immunes sont graduées en fonction de l'intensité du stress et surtout des capacités du sujet à prédire ou à contrôler la survenue des événements nocifs. C'est ainsi que chez des animaux possédant la capacité de prévoir les événements désagréables, le retentissement sur l'immunité est moindre, voire nul (Sklar et col, 1979).

L'exemple le plus élaboré de sensibilité du système immunitaire aux facteurs psychogènes est le conditionnement des réponses immunes. Ces expériences de conditionnement utilisent habituellement l'administration d'un traitement immunomodulateur (la ciclosporine) comme stimulus inconditionnel et l'ingestion d'un aliment au goût particulier, comme stimulus conditionnel. La ré-exposition de l'animal, ainsi conditionné au stimulus conditionnel est censé évoquer l'image du traitement immunomodulateur, et accentuer l'immunodépression. Les nombreux résultats obtenus confirment la survenue d'une immunodépression relative chez les animaux conditionnés mais pas chez les animaux témoins (Ader & Cohen, 1993).

4.3.2 INFLUENCE DU SYSTEME IMMUNITAIRE SUR LE SYSTEME NERVEUX : (Dantzer, 1999)

Les conditions d'ordre anatomique et fonctionnel sont remplies pour que le système nerveux communique avec le système immunitaire comme pour les autres systèmes organiques (tube digestif...) mais il faut aussi que le système immunitaire soit capable de signaler son niveau de fonctionnement au système nerveux.

Il est montré que les peptides produits par les cellules immunes n'exercent pas d'activité régulatrice à distance.

Les cytokines produites par les immunocytes informent le cerveau de l'existence d'une activation immune périphérique. La première interleukine, l'interleukine-1 (IL-1), caractérisée dans les années 80, entraîne une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien de façon dose dépendante. L'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale- α exercent la même activité.

Les cytokines pro-inflammatoires interviennent dans la réponse fébrile et dans les modifications comportementales qui apparaissent au cours de la phase aiguë.

Les cytokines libérées à la périphérie induisent l'expression de cytokines centrales, l'information passant de la périphérie au cerveau par l'intermédiaire de fibres afférentes innervant la région du corps dans laquelle se déroule la réponse inflammatoire. Par exemple le nerf vague passant par le thymus ou le tractus gastro-intestinal informe par ses terminaisons le tronc cérébral. Une infection digestive

induera donc, au niveau des aires cérébrales de projection des afférences, l'expression d'interleukine I.

Il existe des mécanismes de régulation de l'expression et d'action des cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau.

Les glucocorticoïdes exercent des actions inhibitrices sur la production de cytokines sur les cellules immunes périphériques et également sur l'action des cytokines sur le système nerveux. Il existe également des cytokines exerçant des activités anti-inflammatoires au niveau périphérique ou central.

Certaines cytokines sont synthétisées par les cellules nerveuses (gliales) au cours de situations pathologiques où le cerveau est agressé. Il a été montré que l'interleukine I, le Tumor-nécrosis-factor- α peuvent être produits par les neurones.

La présence et la fonctionnalité dans le cerveau des principaux récepteurs des cytokines place ces molécules au cœur des interactions entre système immunitaire et SNC.

Les cytokines sont utilisées par les cellules nerveuses pour la signalisation gliale et la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire des neurones et des cellules gliales (Galinowski, 1997).

Ainsi l'activation de l'axe corticotrope par les cytokines inflammatoires joue un rôle important dans la composante de la réaction inflammatoire. Les glucocorticoïdes libérées par la surrénale inhibent la synthèse de cytokines inflammatoires, non seulement à la périphérie mais aussi dans le cerveau. Un dysfonctionnement au niveau de cette boucle de régulation se traduit par une exagération de la réponse inflammatoire. Ce mécanisme peut favoriser la mise en place d'une pathologie auto-immune (Dantzer, 2003).

4.3.3 MECANISMES DES EFFETS DU STRESS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE :

De nombreux travaux réalisés chez l'humain confirment la sensibilité des réponses immunes aux événements de vie stressants et aux états émotionnels. Ces travaux sont menés sur des individus sains, soumis à des agressions chroniques ou aiguës, ou sur des patients atteints de trouble somatique ou psychiatrique.

Chez des étudiants de première année de médecine, Kiecolt-Glaser et col en 1986, (Dantzer et col, 2003), ont noté une diminution de la production d'interféron leucocytaire et du pourcentage de cellules NK et de leur activité cytotoxique, au cours de la période d'examens. Ils ont aussi montré que ce type de stress pouvait activer une virose latente notamment liée au virus d'Epstein Barr (Glaser et col, 1988).

Ces mêmes auteurs, recherchant une relation entre la répression des émotions et des titres d'anticorps dirigés contre le virus d'Epstein Barr, trouvent que

les personnes qui ont tendance à réprimer leurs émotions ont des titres élevés d'anticorps. Ces titres d'anticorps reflètent la défaillance de l'immunité cellulaire à contrôler la prolifération virale. Ces travaux s'inscrivant dans le domaine psychosomatique, confirment que les sujets inhibés semblent plus à risque.

D'autres auteurs (Schleifer et col, 1983) ont montré que chez les veufs dont l'épouse était décédée d'un cancer, la prolifération lymphocytaire est réduite dans les semaines qui suivent la mort du conjoint.

Zisook et col, (cité par Galinowski 1997) ne constatent aucune anomalie immunitaire significative pendant la période de suivi, chez des femmes veuves depuis deux mois, n'ayant aucun antécédent dépressif, déprimées ou non au moment de l'étude. En revanche ils retrouvent une baisse de l'activité des cellules NK et de la prolifération lymphocytaire in vitro dans la population répondant aux critères d'épisode dépressif majeur. Il y aurait en outre une morbidité somatique plus élevée en cas de veuvage.

Les patients déprimés font l'objet de multiples études en psychoneuroimmunologie, et malgré la disparité des résultats, deux méta-analyses montrent que ces sujets présentent en général une lymphopénie, une diminution de la réponse à la lymphoprolifération et une baisse de l'activité cytotoxique des cellules NK (Herbert & Cohen, 1993 ; Zorilla et col, 2001). Certains auteurs comme Maes (1997), ont même fait le lien entre activité macrophagique et physiopathologie de la dépression.

Le système immunitaire voit donc son fonctionnement modifié au cours du stress. Ces variations sont fonction des capacités de coping autant que de la nature du stress.

4.4 CONCLUSION

Des liens bi-directionnels unissent le système nerveux et le système immunitaire. Malgré leurs spécificités propres, ils partagent un principe organisateur commun, concourant au maintien de l'équilibre homéostatique. Ils participent tous deux à assurer une connaissance, et une reconnaissance du monde extérieur, tout en assurant une différenciation de l'organisme.

5. RELATIONS ENTRE STRESS, EVENEMENTS DE VIE ET PEMPHIGUS VULGAIRE

5.1 RAPPELS CONCERNANT LE PEMPHIGUS VULGAIRE

Le pemphigus est une maladie bulleuse rare touchant la peau et les muqueuses. Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, caractérisée par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les protéines d'adhésion interkératinocytaires.

La classification des pemphigus repose sur l'aspect clinique, le niveau de clivage histologique et l'identification de l'antigène cible des auto-anticorps. A côté des formes classiques de pemphigus vulgaire (qui nous intéressent exclusivement ici) et de pemphigus superficiel, de nouvelles formes ont été décrites depuis les années 1970 comme le pemphigus paranéoplasique (associé à une hémopathie lymphoïde), et le pemphigus à immunoglobulines (Ig) A.

Les différentes formes de pemphigus ont d'abord été individualisées cliniquement : William en 1808 et Hebra en 1860 ont décrit le pemphigus vulgaire. Les pathologistes décriront par la suite les principales caractéristiques de la maladie avec la découverte de l'acantholyse, les caractéristiques histologiques des différentes formes, leur caractère auto-immun avec la mise en évidence des auto-anticorps anti-substance intercellulaire grâce aux techniques d'immunofluorescence directe et indirecte.

5.1.1 Epidémiologie :

Le pemphigus vulgaire constitue la forme la plus fréquente de pemphigus avec plus de 70% des cas. Il reste cependant une maladie rare dont l'incidence est de un à cinq cas par million d'habitants et par an. La maladie a été décrite dans toutes les ethnies, mais sa fréquence est nettement plus élevée chez les juifs ashkénazes (d'Europe de l'Est, avec 16 à 32 cas par millions d'habitants et par an) et au Japon. L'existence d'une susceptibilité génétique est également suggérée par l'association à certains haplotypes HLA, comme pour le DR4 avec un risque relatif de 14,4 (Kahn et col, 1991).

La maladie survient dans les deux sexes sans prédominance, le plus souvent entre quarante et soixante ans, mais des cas ont été décrits chez des enfants et chez des sujets âgés (de 18 mois à 89 ans). Enfin le pemphigus s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux, la polyarthrite

rhumatoïde, la maladie de Gougerot-Sjögren, la maladie de Basedow (Joly, 1999), un thymome ou une myasthénie grave (Harrison, 1992).

5.1.2 Tableau clinique :

La maladie débute souvent insidieusement par une atteinte muqueuse. Chez plus de la moitié des patients les lésions débutent dans la bouche. Ces lésions buccales sont constituées de bulles fugaces laissant la place rapidement à des érosions sur la face interne des joues, le palais ou les gencives, fréquemment douloureuses et gênant l'alimentation. L'atteinte buccale reste volontiers isolée pendant plusieurs mois avant que n'apparaissent des signes cutanés. Dans certains cas la maladie reste exclusivement buccale, l'atteinte d'autres muqueuses est possible (oesophagienne, pharyngée, laryngée, génitale ou rectale, voire oculaire).

L'atteinte cutanée typique survient après plusieurs semaines ou mois d'évolution, caractérisée par des bulles flasques survenant en peau saine, rapidement rompues et laissant des érosions ne cicatrisant pas. Les bulles peuvent confluer pour donner naissance à de vastes décollements cutanés. Il existe un signe de Nikolsky en peau péri-bulleuse et parfois en peau saine (détachement des couches supérieures de l'épiderme provoquées par le frottement appuyé de la peau). Les lésions peuvent être localisées ou généralisées avec une prédilection pour le tronc, les plis, le visage, le cuir chevelu ainsi que les extrémités (atteinte péri-unguéale) et les points de pression. On ne retrouve habituellement pas de prurit. Une pigmentation post inflammatoire est habituelle sur les lésions guéries (Harrison, 1992).

5.1.3 Evolution, pronostic :

L'évolution spontanée du pemphigus vulgaire est difficile à préciser (études anciennes et incertitude du diagnostic), (Martel et col, 2001). L'évolution spontanée est habituellement sévère du fait de la survenue de complications liées à la dénutrition et à la rupture de la barrière cutanée (surinfections, déshydratation). Le taux de rémission spontanée à long terme est probablement inférieur à 20%.

Le pronostic de la maladie a été révolutionné par l'introduction dans les années cinquante des corticoïdes qui ont fait passer la mortalité de 80% à 30%. Aujourd'hui, cette mortalité est estimée entre 5 et 15%, essentiellement liée aux complications de la corticothérapie ou des immunosuppresseurs.

5.1.4 Diagnostic :

Il n'existe pas de signe biologique simple ni d'examen histologique de certitude (qui retrouve seulement un clivage intra-épidermique supra basal avec des

cellules épithéliales ayant perdu leurs ponts d'union) authentifiant le pemphigus vulgaire.

L'étude immunopathologique avec l'immunofluorescence directe sur biopsie en peau péri-bulleuse comme en peau saine, montre des dépôts d'immunoglobulines G, souvent associées à du C3, parfois à de l'IgA, sur la membrane cytoplasmique des kératinocytes, donnant un aspect en « résille » ou en « maille de filet » caractéristique du pemphigus.

La recherche d'anticorps circulants de type IgG dirigés contre la membrane des kératinocytes, souvent appelés anticorps anti-substance intercellulaire peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte. Ils sont plus facilement détectables en utilisant comme substrat une muqueuse animale que la peau humaine normale. Le taux d'anticorps circulant est bien corrélé avec l'activité clinique de la maladie. Ces anticorps ne sont cependant pas spécifiques du pemphigus et peuvent être observés dans d'autres dermatoses. Ces auto-anticorps reconnaissent une protéine de 130 Kilo Dalton (antigène du pemphigus vulgaire), appelée desmogléine 3, glycoprotéine desmosomique transmembranaire appartenant à la famille des cadhérines, constituant important du desmosome (ou maculae adherens, structure d'adhésion inter-kératinocytaire ; le desmosome comporte une région intercellulaire appelée desmogleine et une région intracellulaire constituée par la plaque desmosomale sur laquelle viennent s'insérer les filaments de kératine du cytosquelette).

5.1.5 Formes cliniques particulières :

Le pemphigus végétant est une forme clinique de pemphigus vulgaire caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur localisation au niveau des grands plis.

On décrit également les pemphigus médicamenteux induits par la prise de médicaments ou ceux aggravés par une prise médicamenteuse. Plus de 200 cas de pemphigus médicamenteux ont été publiés, incriminant des médicaments thiolés (D-penicillamine, captopril, sels d'or, céphalosporines, piroxicam), et des non thiolés, ne comprenant aucun groupement soufré (énalapril, propranolol). Généralement les pemphigus médicamenteux sont des pemphigus auto-immuns où le médicament n'intervient que dans le déclenchement du processus auto-immun.

Des aliments comme l'ail ou les poireaux contenant des groupements thiols (au même titre que certains médicaments) ont été incriminés dans l'induction ou l'aggravation d'un pemphigus.

D'autres facteurs ont été évoqués comme les traumatismes physiques, les radiations, les ultraviolets, des virus et bien-sûr le stress.

Des formes particulières de pemphigus endémiques sont retrouvées parmi les populations du Brésil et de la Tunisie. Il s'agit de pemphigus superficiels touchant

préférentiellement les sujets jeunes vivant dans des conditions modestes en zone rurale. Des facteurs environnementaux et génétiques semblent impliqués. La forme brésilienne comprend des formes familiales, alors que la forme tunisienne touche principalement des femmes jeunes (15,5 cas par an et par million d'habitants chez les femmes de 25 à 34 ans).

5.1.6 Traitement :

La corticothérapie générale a totalement modifié le pronostic du pemphigus vulgaire. Ce traitement est utilisé en première intention en adaptant les doses en fonction de l'étendue des lésions.

Dans les formes très évolutives ou étendues, la corticothérapie générale constitue le traitement d'attaque soit per os ou par voie intraveineuse.

Dans les formes cortico résistantes on pourra recourir à d'autres traitements adjuvants : sels d'or, échanges plasmatiques ou plasmaphérese, immunosuppresseurs.

Les formes peu étendues requièrent l'usage d'une corticothérapie locale ou intra-lésionnelle.

Ces traitements sont adaptés, en fonction de leur tolérance, du type de pemphigus, de la gêne fonctionnelle, du terrain (âge, antécédents).

Le traitement d'entretien constitue la dose minimale efficace, poursuivi pendant des années.

5.2 REVUE DE LA LITTERATURE

Le pemphigus vulgaire est une maladie bulleuse rare touchant la peau et les muqueuses. On ne retrouve que très peu d'études dans la littérature qui s'intéressent à ses liens éventuels avec l'événement de vie.

- Le stress a été la première fois impliqué dans la survenue du pemphigus par Perry et Brunsting (1965) qui rapportaient un cas de patient porteur d'un pemphigus foliacé exacerbé par des facteurs émotionnels.
- Brenner S. et Bar-Nathan A. E. (1984), rapportent deux cas de patients âgés de 50 et 25 ans ayant développé un pemphigus vulgaire suite à un stress émotionnel. La patiente de 50 ans a présenté les signes de la maladie quelques jours après une déception amoureuse. Le patient de 25 ans combattant au Liban a développé les premiers symptômes de la maladie deux semaines après avoir quitté les champs de bataille. Il est

important de noter que ces deux patients israéliens sont porteurs d'antigènes HLA spécifiques impliquant une plus grande vulnérabilité au pemphigus.

- Tamir A., Ophir J., Brenner S. et col (1994), décrivent le cas d'un patient porteur du pemphigus vulgaire déclenché par un stress émotionnel. Il s'agit d'une femme de 68 ans, d'origine ashkénaze, immigrée d'Ukraine six mois auparavant. La patiente était extrêmement soucieuse pour sa fille aînée et ses neveux restés en Russie où régnait l'antisémitisme et la famine. Les auteurs s'interrogent sur les liens psychologiques de l'immunomodulation dans la pathogenèse du pemphigus. Ils spéculent qu'un stress sévère pourrait déclencher le pemphigus d'autant plus que la patiente présente une susceptibilité génétique à la maladie, par la présence d'un HLA DR3 et DR4. De plus le patient a très bien répondu à l'association d'un traitement stéroïdien et d'une benzodiazépine, évoquant la possible modulation des facteurs psychogéniques dans la pathogénie du pemphigus.
- Tsankov N., Vassileva S., Kamarashev J. et col (2000), dans une étude épidémiologique rétrospective, ont collecté de 1980 à 1995 tous les patients admis pour maladie à bulle dans la clinique dermatologique de Sofia en Bulgarie. Durant les seize ans de l'étude, 74 nouveaux cas de pemphigus ont été répertoriés. Parmi eux, 31 patients associaient leur maladie avec un facteur précipitant. Onze patients attribuaient leur pathologie à un stress émotionnel (14,8%), six à l'accident de Tchernobyl, six à une pathologie précédente, trois à un traumatisme physique et quatre à l'absorption de drogue ou une intoxication. La moitié des patients de cette étude était constituée de travailleurs, dont 12 exerçaient une profession physique très dure. Selon les auteurs, vingt-quatre des 74 patients présentaient une grande susceptibilité émotionnelle au stress et à l'anxiété.
- Cremniter D., Baudin M., Roujeau J.C. et col (1998) étudient une population de 13 sujets, dont 2 sont porteurs d'un pemphigus foliacée et 11 d'un pemphigus vulgaire. L'impact des événements de vie stressants survenant un an avant le déclenchement de leur pathologie a été recherché par le questionnaire d'événements de Françoise Amiel-Lebigre (1984) cotant l'impact subjectif de l'événement de 0 (impact nul) à 100 (impact psychologique maximal). De plus un questionnaire d'anxiété dépression et de personnalité étaient passés. Douze des treize sujets avaient expérimenté un événement de vie stressant durant l'année précédant le déclenchement de la maladie à bulle, dans la majorité des cas, l'intensité du stress était sévère, et 5 cas représentaient un événement traumatique. Pour les auteurs il s'agit plus que d'une coïncidence. De plus, dix des treize patients étaient porteurs de traits de personnalité pathologique antérieurs à la pathologie de peau.

Cependant cette étude souffre du manque de groupe contrôle et de la faiblesse de son échantillon, ce qui pourrait expliquer ces résultats.

- Srebnik A. et Brenner S. (2001) évaluent la possibilité d'une relation entre le déclenchement ou l'apparition d'une nouvelle poussée chez trois groupes de patients hospitalisés : un groupe de 7 patients dont le pemphigus vulgaire est attribué à un stress, un groupe de 5 patients dont la cause du pemphigus est iatrogène (médicamenteuse) ou paranéoplasique sans stress connu, et un groupe de 5 patients porteurs d'un psoriasis vulgaire avec des antécédents psychologiques servant de groupe contrôle.

Cette étude, comme les précédentes, ne permet pas d'objectiver un lien entre événement de vie, stress et pemphigus vulgaire, du fait probablement, là aussi, d'un faible échantillon.

Dans une intéressante revue de la littérature proposée par Picardi A. et Abeni D. (2001) les auteurs concluaient l'impossibilité de confirmer tout lien entre les événements de vie stressants et la survenue d'un pemphigus en l'absence d'étude contrôlée.

On ne retrouve donc pas dans les données de la littérature actuelle, d'étude objectivant un lien clair entre événements de vie, déclenchement ou recrudescence du pemphigus vulgaire. Cependant l'ensemble de ces articles suggèrent l'implication de facteurs psychologiques dans la survenue du pemphigus, et des études utilisant des groupes témoins semblent indispensables pour progresser dans la compréhension des maladies auto-immunes.

6. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

L'existence d'interactions réciproques entre système nerveux et système immunitaire semble indubitable. La psycho-neuro-immunologie amène à considérer ces interrelations du point de vue de la communication cellulaire. Il est aujourd'hui objectivé une multitude de signaux cellulaires communs aux deux systèmes.

Cette communauté de signaux amène à s'interroger quant aux possibilités de dysfonctionnement de la communication entre systèmes. Ainsi une pathologie d'organe peut très bien être secondaire à une pathologie de la communication entre systèmes, comme c'est probablement le cas dans les maladies auto-immunes.

Cependant, les données de la littérature n'évoquent que peu de travaux objectivant une relation entre stress, événements de vie et pemphigus vulgaire.

Nous allons donc présenter un travail original tentant de trouver un lien éventuel entre événements de vie stressants et pemphigus.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES RELATIONS ENTRE UNE PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE CUTANEE : LE PEMPHIGUS VULGAIRE ET SES RAPPORTS AVEC LE STRESS ET LES EVENEMENTS DE VIE.

1. INTRODUCTION

Un lien étroit est objectivé entre le stress, la cascade neuro-hormonale, les fonctions immunitaires et les pathologies auto-immunes.

Le système immunitaire cherche habituellement à éliminer des composants étrangers (virus, bactéries, cellules altérées par un cancer ou le vieillissement). Un certain nombre d'apprentissages conduit à un mécanisme de tolérance dont la fonction est d'éviter l'auto-réactivité. Des ruptures de la tolérance aux composants du soi peuvent éventuellement provoquer des maladies dites auto-immunes (Smadja, 2003).

Les anomalies du systèmes neuro-endocrinien sont aujourd'hui impliquées dans les dysfonctions du système immunitaire et de l'auto-immunité (Wilder, 1995).

Les événements survenus au cours de la vie, peuvent éventuellement modifier l'axe du stress et déréguler les mécanismes immunologiques.

Existe-t-il alors un lien entre événement de vie stressant et une maladie auto-immune d'organe comme le pemphigus vulgaire ?

2. CARACTERISTIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1 OBJECTIF PRINCIPAL ET HYPOTHESE :

Il est proposé de réaliser une étude rétrospective, descriptive, d'une population de patients suivis en dermatologie, pour pemphigus vulgaire, comparée à une population de patients suivis pour des pathologies connues pour leurs liens étroits avec des événements de vie stressant comme le psoriasis et le trouble dépressif (cf. : première partie).

Le modèle étiopathogénique proposé est celui qui tient compte d'une possible dérégulation de l'axe corticotrope, ou axe du stress, par les événements traumatiques survenus pendant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte (Houzelot, 1984). Cette dérégulation pourrait entraîner des effets délétères sur le système nerveux et sur le système immunitaire, contribuant à la survenue de pathologies auto-immunes.

L'objectif de l'étude est donc de chercher à montrer que les sujets porteurs d'un pemphigus ont été victimes d'événements de vie traumatiques (notamment durant l'enfance) de manière comparable aux populations témoins, tant sur le plan quantitatif que qualitatif.

Les événements de vie constituent-ils un facteur de vulnérabilité pour le pemphigus vulgaire ?

Le stress est-il un facteur aggravant, déclenchant ou favorisant les poussées de pemphigus ?

2.2 OBJECTIF SPECIFIQUE ET SECONDAIRE

Afin de lier le fonctionnement mental des patients aux maladies auto-immunes, des éléments dépressifs et l'objectivation de traits alexithymiques seront systématiquement recherchés. La présence d'un trouble dépressif ou de traits alexithymiques pouvant éventuellement expliquer les difficultés d'adaptation au stress.

Une évaluation quantitative et qualitative des événements de vie stressants est réalisée pour chaque population.

Existe-t-il une spécificité du type d'événement de vie et de leur impact, concernant les sujets porteurs du pemphigus, par rapport aux populations de psoriasis et de dépressifs ?

3. METHODOLOGIE

3.1 POPULATION

3.1.1 Recrutement

Groupe étudié :

Patients porteurs d'un pemphigus vulgaire objectivé sur des critères cliniques, histologiques et immuno-histologiques (immunofluorescence directe et indirecte) habituellement suivis en consultation de dermatologie (service du professeur Bedane).

Vingt dossiers nous ont été fournis par les archives ou la consultation de dermatologie.

Parmi eux cinq patients sont décédés des suites de leur pathologie dermatologique ou des effets de la corticothérapie.

Les patients ont été contactés par lettre ou par téléphone en leur proposant une rencontre au cours d'une consultation.

Groupes témoins :

- Patients porteurs d'une pathologie cutanée chronique: le psoriasis, dont les intrications entre poussées, déclenchement et les événements de vie sont statistiquement démontrés. Ces patients sont suivis en consultation ou hospitalisés dans le service de dermatologie du Professeur Bedane.
- Patients porteurs d'une pathologie psychique chronique : le trouble dépressif récurrent, dont les événements stressants de la vie constituent un facteur de risque prouvé (Amiel-Lebigre, 2003 ; Tousignant, 2001), actuellement hospitalisés sur une unité de psychiatrie générale du CH Esquirol.

3.1.2 Critères d'inclusion :

CAS :

Diagnostic de pemphigus vulgaire authentifié sur des critères anatomo-pathologiques (biopsie montrant des vésicules acantholytiques du derme supra basal) et immuno-histo-chimique (immunofluorescence directe confirmant la présence d'un dépôt intercellulaire d'IgG et de C3 ; immunofluorescence indirecte retrouvant la présence d'anticorps circulant anti-desmogleine).

Sont inclus : les patients en cours de traitement pour une poussée ou un premier épisode, ou en état de rémission clinique.

TEMOINS :

Patients porteurs d'un psoriasis selon des critères anatomo-cliniques.

Patients présentant un «épisode dépressif majeur», selon les critères du DSM IV (APA, 1994), et obtenant un score de dépression à la MADRS supérieur à 15.

3.1.3 Critères d'exclusion :

a) Général :

- Refus de participer à l'étude.
- Impossibilité de se rendre sur le CHU (pathologie intercurrente, distance géographique excessive).
- Pathologie alcoolique associée.
- Démence.
- Abus ou dépendance à un toxique.
- Trouble grave de la personnalité, trouble bipolaire et éléments psychotiques.

b) Cas :

- Pemphigus d'origine paranéoplasique ou induit par des médicaments.

c) Témoins :

- Non appariement sur l'âge, plus ou moins cinq ans.

3.2 DEROULEMENT DE L'ETUDE

3.2.1 Organisation générale :

Notre étude a été conduite dans le service de dermatologie du Professeur Bedane au C.H.U. DUPUYTREN de Limoges.

L'inclusion des patients a débuté en janvier 2004 et s'est achevée fin juillet 2004.

Trois groupes de patients porteurs de pathologies chroniques ont été sélectionnés :

1. des patients porteurs du pemphigus vulgaire, rencontrés dans le service de dermatologie ;
2. des patients porteurs d'un psoriasis, rencontrés dans le service de dermatologie (hospitalisation de journée ou hospitalisation complète) ;
3. des patients dépressifs, recrutés sur le CHS Esquirol dans des services d'admission adulte comme le pavillon Laborit (secteur V), le pavillon Lafarge (secteur IV Hospitalo-Universitaire du professeur Clément) et pour les patients âgés (plus de 65 ans) en psychogériatrie au pavillon J. M. Léger.

Deux patients porteurs de pemphigus vulgaire ont été rencontrés à leur domicile, du fait de co-morbidités somatiques ou de leur difficulté à se déplacer.

3.2.2 Recueil des données :

Rencontre des patients pour un entretien individuel unique qui comporte un entretien semi-directif et la passation de plusieurs échelles, d'une durée de 45 à 90 minutes environ.

Le but de l'étude est systématiquement expliqué au patient et à leur conjoint quand il nous a été donné de les rencontrer.

Les règles déontologiques et éthiques ont été respectées lors des entretiens, le caractère anonyme et confidentiel à été rappelé.

Il est proposé de signer une lettre de consentement éclairé (inspirée du formulaire de recueil de consentement pour les patients adultes sans bénéfice individuel direct).

a) Entretien semi-directif portant sur :

-le recueil des données socio-démographiques :

- .sexe
- .âge
- .situation familiale
- .profession
- .mode de vie et lieu de résidence
- .niveau occupationnel (loisirs, sport, activité associative, hobby)

-la recherche des antécédents personnels médicaux, psychologiques et chirurgicaux, les antécédents familiaux ;

-les habitus : tabac, alcool, toxiques ;

-la nature des traitements et les éventuelles hospitalisations seront retrouvées dans le dossier médical de chaque patient ;

- Il sera également recherché une possible corrélation avec le déclenchement ou les récurrences de la pathologie cutanée (notamment les événements survenus six mois à un an avant le déclenchement de la pathologie).

b) La passation de trois hétéro-questionnaires : l'échelle d'événements de vie, l'échelle française d'alexithymie et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg.

3.3 INSTRUMENT D'EVALUATION

3.3.1 Echelle d'événement de vie :

(Cf : Annexe n° 1)

Il s'agit d'un instrument d'évaluation des événements de vie nommé EVVIE (événement de vie) créé en 2000 par Darthout et coll, (Clément et col, 2003).

Ce questionnaire a été élaboré en s'inspirant des instruments référencés :

-échelle d'événements récents de Holmes & Rahe (1967), comptabilisant 43 événements auxquels un impact standard a été attribué par les auteurs ;

-échelle d'Amiel-Lebigre (1984), liste de 52 événements, plus deux possibilités, l'évaluation de l'impact événementiel au moment de sa survenue est cotée rétrospectivement par le sujet de 0 à 100 (dans le sens de la difficulté).

-questionnaire de Brown & Harris (1973), recueille les données de façon à pouvoir procéder à une analyse contextuelle, et à quantifier le sens de chaque événement pour un sujet donné.

Cet outil d'évaluation, bien que non encore validé, permet de repérer chronologiquement la totalité de la biographie de l'enfance jusqu'au jour de l'entretien. Il comprend 62 items. Il a été conçu pour assurer un temps de passation le moins long possible, apprécier la valeur traumatique de l'événement en associant une approche quantitative et qualitative des événements de vie. Il permet une approche globale de l'individu en situant l'événement dans les interrelations personnelles et environnementales.

L'enquêteur pose de façon la plus standardisée possible, pour chaque question, la présence ou non, dans la vie du sujet, de l'événement correspondant.

Les réponses se font de façon dichotomique (oui/non). En cas de réponse positive, l'évaluateur fait préciser au patient la date de survenue et lui demande d'évaluer le retentissement affectif de celui-ci selon une échelle de type Likert, allant de un (non traumatisant) à trois (très traumatisant). Le zéro indique que le patient n'a pas subi l'événement.

Cette échelle d'événements de vie, dans un souci d'exhaustivité et de clarté, se compose de neuf domaines d'études.

1. les événements survenus au cours de l'enfance incluant la recherche de stress précoces, de troubles de l'attachement, des pertes, des maltraitances, la scolarité et les problèmes de santé.
2. Les événements survenus au cours de la vie d'adulte explorent principalement des relations du sujet avec son conjoint.
3. Les événements concernant les enfants s'attachent aux éventuelles difficultés de la grossesse, les difficultés d'élevage ou des problèmes de santé des enfants.
4. Les événements liés à la vie professionnelle évaluent l'entrée dans la vie active, les promotions et les changements d'activité, les éventuels licenciements ou départ à la retraite. L'activité professionnelle du conjoint est aussi envisagée.
5. Les événements concernant les finances explorent des pertes de bien, des endettements, une diminution de revenus, et les éventuels vols subis.
6. Les événements concernant la santé recherchent les hospitalisations, les maladies somatiques ou psychologiques et les abus sexuels.
7. Les événements liés à la vie sociale envisagent les déménagements, les poursuites judiciaires et les modifications des relations sociales.
8. Les événements de vie concernant des effets dramatiques envisagent la participation à la guerre, à des bagarres, à des catastrophes naturelles et la présence au décès d'un individu.
9. Les événements concernant la famille proche déterminent les maladies, les accidents, les suicides et les décès éventuellement survenus.

3.3.2 Echelle d'alexithymie

(Cf : Annexe n° 2)

Il s'agit de l'échelle française d'évaluation de l'alexithymie : l'EFEA (Clément et col, 2000), Hétéro-questionnaire composé de dix items élaboré dans le but de dépister les sujets alexithymiques. L'alexithymie se caractérise par un sujet incapable d'identifier et d'exprimer verbalement ses émotions et sentiments, une limitation de la vie imaginaire combinée à une pensée au contenu pragmatique et factuel, la tendance à recourir à l'action pour éviter les conflits ou les résoudre (Sifnéos, 1973). Les réponses sont dichotomiques, le sujet devant répondre par « oui » ou par « non ». Le score attribué à chaque item est de 0 (réponse négative), ou 1 (réponse positive). Le score-seuil de 5 est fiable pour dépister les sujets alexithymiques.

L'échelle EFEA a été retenue parce qu'elles contiennent 10 items à réponse dichotomique. Elle est d'une utilisation facile et rapide. Sa validité a été démontrée par sa corrélation avec d'autres échelles d'alexithymie (Clément et col, 2000). La fiabilité de cet instrument est confirmée par son homogénéité interne et par sa stabilité temporelle.

3.3.3 Echelle de dépression :

(Cf : Annexe n°3)

Il s'agit de l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS ; Montgomery and Asberg depression rating scale, 1979) comportant dix items (cotés de 0 à 6) et conçue pour étudier les modifications de l'humeur. Elle est principalement utilisée en France et dans les pays scandinaves (Bouvard & Cottraux, 2002).

L'évaluation se fait à partir d'un entretien clinique. L'échelle comprend 10 items cotés de 0 à 6. Seules les valeurs paires sont définies, les valeurs impaires représentent des états intermédiaires. La cotation est établie par l'addition du score obtenu à chaque item.

La note seuil de dépression a été fixée à 15, un état dépressif sévère à 21.

Les études de validation citées par Bouvard M. et Cottraux J. (2002), montrent que la version française a essentiellement été étudiée sur des sujets déprimés (Pellet et col, 1980, 1987 ; Lempérière et col, 1984 ; Peyre et col, 1989) et des sujets normaux. La fidélité inter-juges est satisfaisante (Montgomery & Asberg, 1979), et elle discrimine les sujets dépressifs des non dépressifs. Elle apparaît meilleure que l'échelle d'Hamilton et l'inventaire de dépression de Beck dans la différenciation des différents stades de gravité de la dépression. La validité convergente est satisfaisante avec l'échelle d'Hamilton et celle de Beck.

La MADRS est relativement rapide pour évaluer l'intensité de la dépression.

4. ANALYSE DES DONNEES

Le recueil des événements de vie à l'aide de l'échelle EVVIE, se déroule en cotant l'événement selon quatre niveaux :

- Absence de l'événement,
- peu stressant,
- marquant,
- bouleversant.

Dans ce travail descriptif, les événements survenus sont répartis selon neuf domaines :

1. l'enfance,
2. la vie d'adulte,
3. les enfants,
4. la vie professionnelle,
5. les finances,
6. la santé,
7. la vie sociale,
8. les faits dramatiques divers,
9. la famille proche.

Les données concernant les trois groupes sont résumées en nombre d'événements vécus par les sujets, selon leur vécu subjectif, dans des histogrammes groupés. Les trois populations sont groupées dans un même tableau, facilitant les comparaisons. Ces événements sont répartis en événements peu stressants, en événements marquants et en événements bouleversants. Une dernière colonne réunit le total des événements subis dans chaque population.

Concernant l'échelle française d'alexithymie (EFEA), un score supérieur ou égal à cinq signe ce trait de personnalité.

L'échelle de dépression MADRS, signe la dépression avec un score supérieur à quinze, et vingt et un, une dépression sévère.

Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis est utilisé pour comparer les moyennes des échelles de dépression et d'alexithymie.

5. RESULTATS

5.1 ECHANTILLON

Nous avons rencontré une population de 10 patients porteurs d'une pathologie cutanée : le pemphigus vulgaire. les catégories d'âge de cette population s'échelonnent de 25 à 70 ans. L'âge moyen est 55 ans \pm 14,2.

Les deux groupes témoins, appariés sur l'âge, se composent de 10 patients porteurs d'un psoriasis dont l'âge moyen est 56,2 ans \pm 13,2 (différence non significative) et 10 patients présentant un épisode dépressif majeur dont l'âge moyen est 54,8 ans \pm 6,6 (différence non significative).

5.2 CARACTERISTIQUES DES SUJETS AYANT COMPLETE L'ETUDE

5.2.1 Caractéristiques socio-démographiques :

Les caractéristiques sociales et professionnelles de la population de sujets présentant un pemphigus vulgaire mettent en évidence un sex-ratio de quatre hommes pour six femmes, trois patients sont célibataires, sept sont mariés, quatre sont sans enfant.

Une seule personne est sans diplôme, sept ont obtenu le certificat d'études ou une qualification professionnelle, et deux ont obtenu le baccalauréat.

Quatre patients exercent une activité professionnelle, quatre sont à la retraite et deux en invalidité. Cinq patients exercent, ou ont exercé, une activité manuelle, deux une activité mixte et deux une activité intellectuelle. Il est à noter qu'un patient, du fait de sa cécité, n'a jamais pu travailler.

Le niveau occupationnel est évalué mauvais pour une personne, moyen pour quatre et bon pour cinq.

Quatre patients consomment régulièrement du tabac, et deux de l'alcool.

Les sujets porteurs du pemphigus présentent une durée moyenne de la maladie de 6,9 ans \pm 6,9 et un âge moyen en début de pathologie de 48 ans \pm 13.

Les caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon des trois populations sont résumées dans la figure n°1.

Les données épidémiologiques des trois populations correspondent au ratio hommes/femmes de 1 environ pour le pemphigus vulgaire et le psoriasis, données en accord avec la littérature. Pour la dépression, le ratio Homme/femme classique est de 1,96 (Gérard & Guedj, 2003), un chiffre supérieur de 2,33 est retrouvé dans l'étude.

	Pemphigus vulgaire	Psoriasis	Déprimés
Moyenne d'âge et écart type	54,9 ± 14,2	56,20 ± 13,7	54,8 ± 16,6
Sexe H / F	4 / 6	5 / 5	3 / 7
Durée moyenne de la maladie et écart type	6,9 ± 6,9	26,5 ± 14,5	18,5 ± 18,4
Moyenne d'âge en début de la maladie	48 ± 13	28,7 ± 13,8	36,2 ± 16,3
Situation familiale : célibataire / marié	3 / 7	2 / 8	1 / 9
Enfants O / N	6 / 4	7 / 3	10 / 0
Scolarité : sans diplôme/ certificat d'études ou BEP ou CAP / Bac et sup.	1 / 7 / 2	1 / 6 / 3	0 / 6 / 4
Activité professionnelle / retraite / invalidité	4 / 4 / 2	4 / 5 / 1	4 / 4 / 2
Type de travail : manuel / mixte / intellectuel	5 / 2 / 2	6 / 2 / 2	3 / 3 / 4
Niveau occupationnel : mauvais / moyen / bon	1 / 4 / 5	0 / 7 / 3	1 / 5 / 4
Tabac : O / N	4 / 6	4 / 6	5 / 5
Alcool : O / N	2 / 8	3 / 7	3 / 7

Figure 1: Tableau récapitulatif des données épidémiologiques

5.2.2 Antécédents

Parmi les 10 patients du groupe pemphigus, sept patients rapportent des antécédents psychiatriques personnels, de nature dépressive, quatre des antécédents psychiatriques familiaux (dépressions ou tentative de suicide). Six utilisent au moment de l'étude un traitement psychotrope (hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs). Tous au cours de leur pathologie dermatologique ont fait usage des corticoïdes, et cinq d'entre eux ont utilisé un autre traitement immunosuppresseur.

Aucun des dix patients étudiés ne révèle d'antécédents familiaux de pemphigus.

5.3 FREQUENCE DES EVENEMENTS DE VIE DANS LA POPULATION DE PEMPHIGUS

Les patients porteurs du pemphigus rapportent quantitativement et qualitativement un nombre important d'événements de vie. Ces données sont résumées dans les figures 2, sous forme numérique, et 2 bis, sous forme d'histogramme empilé. Ce nombre d'événement ne semble pas fonction de l'âge du sujet, et seul le patient âgé de 63 ans évoque un cumul d'événements stressants inférieur au reste de la population.

La moyenne des événements peu stressants est de $9,6 \pm 3,8$.

La moyenne des événements marquants est de $7,8 \pm 2,5$.

La moyenne des événements bouleversants est de $8,1 \pm 2,5$.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moyenne et écart type
Age (ans)	25	64	67	54	63	58	45	63	40	70	54,9±14,2
Evénements marquants	7	8	8	5	9	10	12	3	7	9	7,8±2,5
Evénements bouleversants	8	6	7	7	6	11	9	5	9	13	8,1±2,5
Somme des événements marquants et bouleversants	15	14	15	12	15	21	21	8	16	12	14,9±3,9

Figure 2 : TABLEAU RESUMANT LE NOMBRE D'EVENEMENTS STRESSANTS SURVENUS AU COURS DE LA VIE DES PATIENTS PORTEURS DU PEMPHIGUS

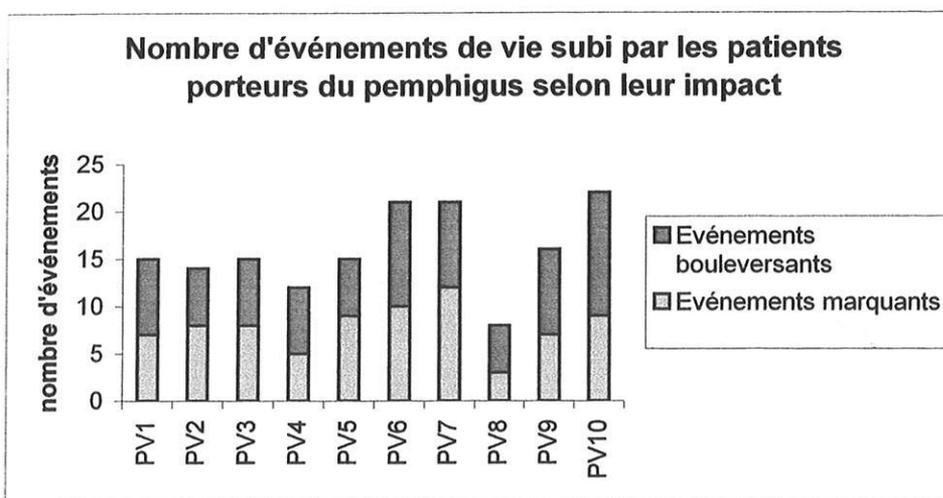


Figure 2 Bis

5.4 FREQUENCE GLOBALE DES EVENEMENTS STRESSANTS ET COMPARAISON INTERGROUPE

Dans cette partie descriptive, les événements survenus dans neuf domaines de la vie sont détaillés, à savoir ceux survenus au cours de l'enfance, au cours de la vie d'adulte, ceux concernant les enfants, la vie professionnelle, les finances, la santé, la vie sociale, les faits dramatiques divers et ceux concernant la famille proche.

Les données concernant les trois groupes sont résumées en nombre d'événements vécus par les sujets, selon leur vécu subjectif, dans des histogrammes groupés. Ces événements sont répartis en événements peu stressants, en événements marquants et en événements bouleversants. Une dernière colonne réunit le total des événements subis dans chaque population.

1) Evénements survenus au cours de l'enfance :

Le groupe de patients porteurs de pemphigus, de psoriasis et le groupes de dépressifs ne présentent pas de différence quantitative significative du nombre d'événements. Les groupes pemphigus et psoriasis présentent un profil d'événements identique. Les patients déprimés décrivent un rapport inverse entre les événements sans retentissement et les événements stressants, par rapport aux patients atteints de pathologies cutanées. (fig. 3)

Trois patients porteurs du pemphigus n'ont pas été élevés par leurs deux parents. On ne retrouve que deux dépressifs et aucun psoriasis dans cette situation.

La majorité des patients de chaque groupe a connu dans l'enfance le décès d'un collatéral, mais seul un patient porteur du pemphigus a connu le décès de son père, comme un patient déprimé.

Six patients porteurs du pemphigus ont connu un de leur parent malade, contre quatre dépressifs et quatre psoriasis.

Dans chacun des groupes trois patients ont connu l'alcoolisme d'un proche.

Trois patients porteurs du pemphigus évoquent la mésentente des parents, pour cinq dépressifs et quatre psoriasis.

Six pemphigus ont connu l'échec scolaire pour cinq dépressifs et cinq psoriasis.

Aucun patient porteur du pemphigus n'a subi de maltraitance de la part d'un proche, alors que l'on retrouve dans cette situation deux patients porteurs du psoriasis et six patients déprimés.

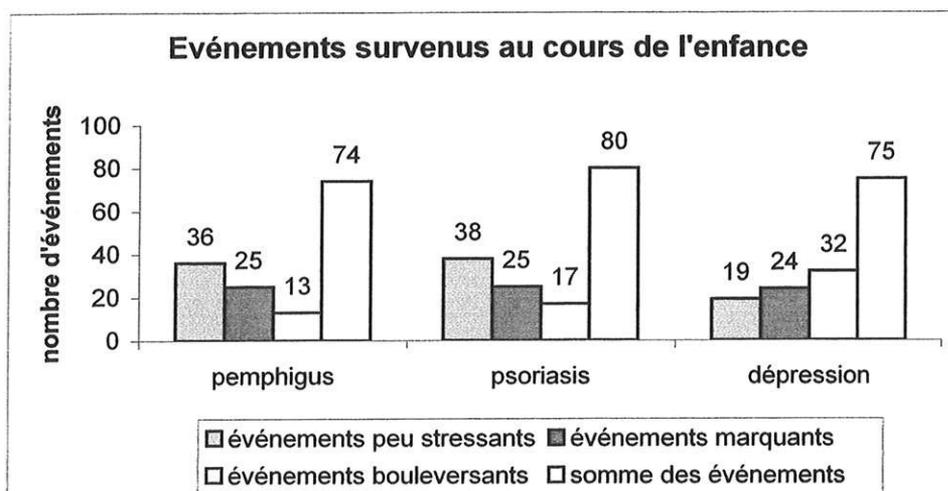


Figure 3

2) Evénements survenus au cours de la vie d'adulte :

La population des patients porteurs du pemphigus a subi le moins d'événements au cours de la vie d'adulte. Le cumul des événements de vie marquant et bouleversant est de 11 pour les pemphigus, de 24 pour les déprimés et de 15 pour les psoriasis. (fig. 4)

Ce sont les patients dépressifs qui présentent deux fois plus d'événements bouleversants que les psoriasis, et trois fois plus que les pemphigus.

Concernant les pemphigus deux personnes ont connu des difficultés sexuelles, trois des relations extra-conjugales de la part du conjoint, et une les violences du conjoint.

Chez les déprimés quatre personnes ont connu des difficultés sexuelles, deux des relations extra-conjugales du conjoint, et quatre personnes les violences du conjoint.

Chez les psoriasis quatre personnes ont connu des difficultés sexuelles, deux des relations extra-conjugales, et une les violences du conjoint.

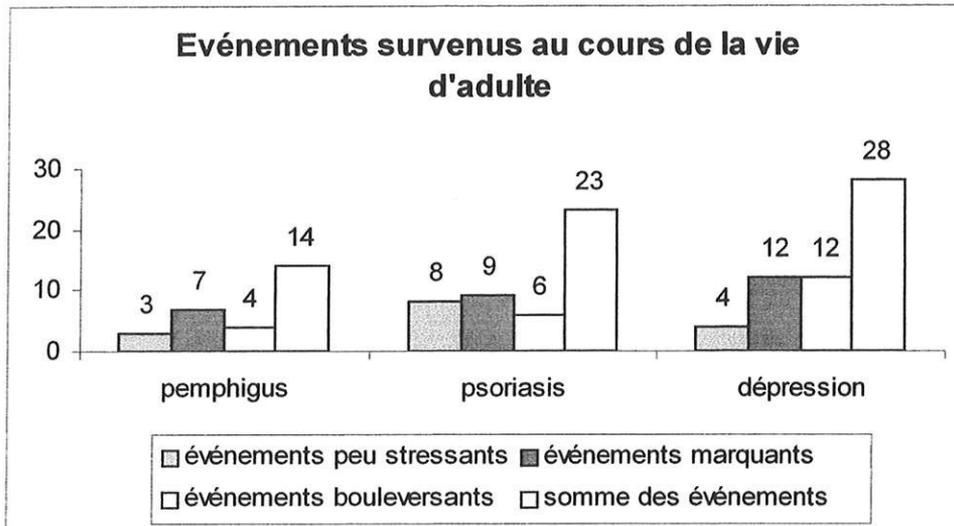


Figure 4

3) Evénements concernant les enfants :

Les sujets déprimés ont vécu le plus d'événements de vie négatifs concernant leurs enfants avec 44 événements, puis les pemphigus avec un total de 34 et les psoriasis 20.

Les événements marquants sont deux fois plus nombreux pour les dépressifs que les pemphigus, alors que les événements bouleversants sont légèrement plus nombreux pour ces derniers. (fig. 5)

Six patients porteur du pemphigus ont traversé des difficultés en rapport avec leur grossesse ou celle de leur conjoint, pour huit dépressifs et cinq psoriasis.

Six patients pemphigus ont connu la maladie ou l'accident grave de leur enfant pour quatre dépressifs et quatre psoriasis.

Un patient du groupe pemphigus a perdu deux de ses enfants, alors que dans les autres groupes aucun enfant n'est décédé.

Trois patients pemphigus ont été perturbés par le départ des enfants de la maison, contre sept dépressifs et trois psoriasis.

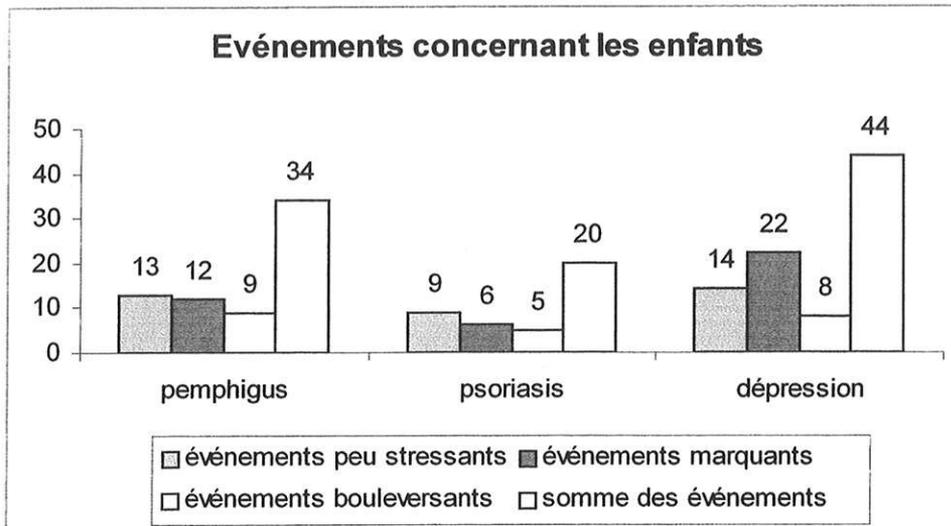


Figure 5

4) Événements survenus au cours de la vie professionnelle :

Les groupes pemphigus et psoriasis présentent un total équivalent d'événements de vie, supérieur respectivement de 7 et de 6 à celui des déprimés. La somme des événements marquants et bouleversants est supérieure pour les patients porteurs du psoriasis. (fig. 6)

Cinq patients porteurs du pemphigus ont eu des problèmes relationnels à leur travail contre deux déprimés et quatre psoriasis.

Deux pemphigus ont perdu leur travail, contre quatre psoriasis, et un déprimé.

Huit patients porteurs du pemphigus ont changé de travail, quatre pour un travail identique et quatre pour se recycler. Concernant les psoriasis, trois ont changé pour le même travail et deux pour se recycler. Concernant les dépressifs, un seul a changé pour un travail similaire et cinq se sont recyclés.

Quatre pemphigus ont eu une retraite normale et deux une retraite « anticipée ». Pour les patients porteurs du psoriasis, trois ont pris une retraite normale et deux une retraite imposée. Concernant les dépressifs, quatre sont en retraite normale et trois en retraite anticipée.

De tous les patients, seul un sujet du groupe psoriasis a rapporté des difficultés en rapport avec une promotion professionnelle.

Concernant les difficultés en rapport avec l'activité du conjoint, on ne retrouve qu'un pemphigus, quatre psoriasis et trois dépressifs.

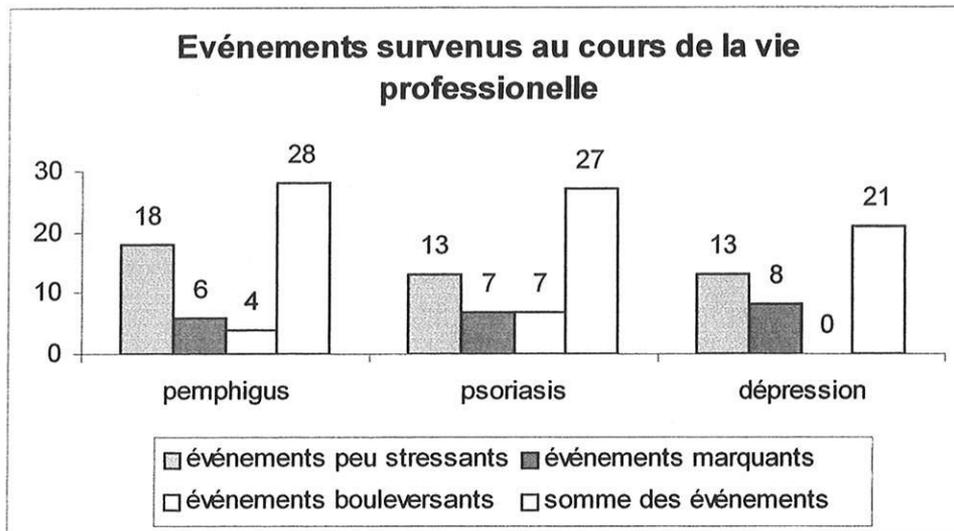


Figure 6

5) Événements concernant les finances :

C'est ici le groupe des patients porteurs de psoriasis qui présente trois fois plus d'événements que le groupe des pemphigus. Le nombre d'événements bouleversants est, pour les pemphigus et les déprimés, identique. Les événements marquants sont identiques dans les groupes de psoriasis et de déprimés. Seul les patients porteurs du pemphigus n'ont pas rapporté d'événements marquants. (fig. 7)

Concernant la population des pemphigus, trois ont connu une diminution importante des revenus, un patient s'est trouvé endetté, et aucun n'a été victime de vol ou de perte de biens immobiliers ou mobilier.

Concernant les patients porteur de psoriasis, cinq ont connu une diminution importante de leurs revenus, deux un endettement important, cinq ont été victimes de vol ou d'escroquerie.

Concernant les patients déprimés, cinq ont subi une diminution importante de leurs revenus, trois un endettement important, un une perte de biens mobiliers ou immobiliers et un autre a été victime de vol ou d'escroquerie.

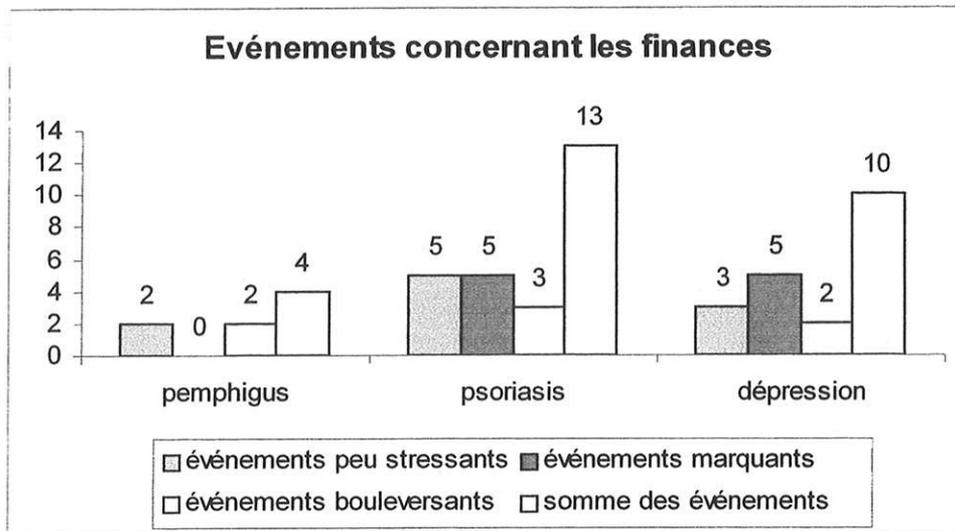


Figure 7

6) Evénements concernant la santé :

Les pemphigus et psoriasis présentent un profil sensiblement identique avec un nombre d'événements marquants légèrement supérieurs pour les psoriasis et un nombre d'événements bouleversants supérieurs pour les pemphigus. Le groupe des déprimés possède dans la catégorie des événements bouleversants des résultats légèrement supérieurs. (fig. 8)

La totalité des patients porteurs du pemphigus du fait de leur pathologie cutanée rapporte une hospitalisation ou un arrêt de travail d'au moins un mois. Huit psoriasis ont vécu ce même type d'événement, pour seulement quatre déprimés.

Deux pemphigus ont vécu un accident exigeant une hospitalisation ou un mois d'arrêt de travail, pour deux psoriasis et un déprimé.

Huit pemphigus ont vécu une hospitalisation prolongée, pour sept psoriasis et six dépressifs.

Trois pemphigus rapportent la survenue d'un handicap visuel ou auditif soudain et important, pour deux psoriasis et aucun dépressif.

Parmi les pemphigus, sept ont présenté un décompensation dépressive, un seul une tentative de suicide et un, des problèmes liés à l'alcool. Concernant les psoriasis, la totalité a présenté au cours de sa vie une «dépression nerveuse», trois une tentative de suicide et un, des problèmes liés à l'alcool. Concernant les dépressifs tous ont bien sûr vécu une dépression, huit effectué une tentative de suicide et trois évoquent avoir eu des problèmes liés à l'alcool.

Seuls, trois patients de la population de dépressifs rapportent avoir subi des abus sexuels au cours de leur vie d'adulte.

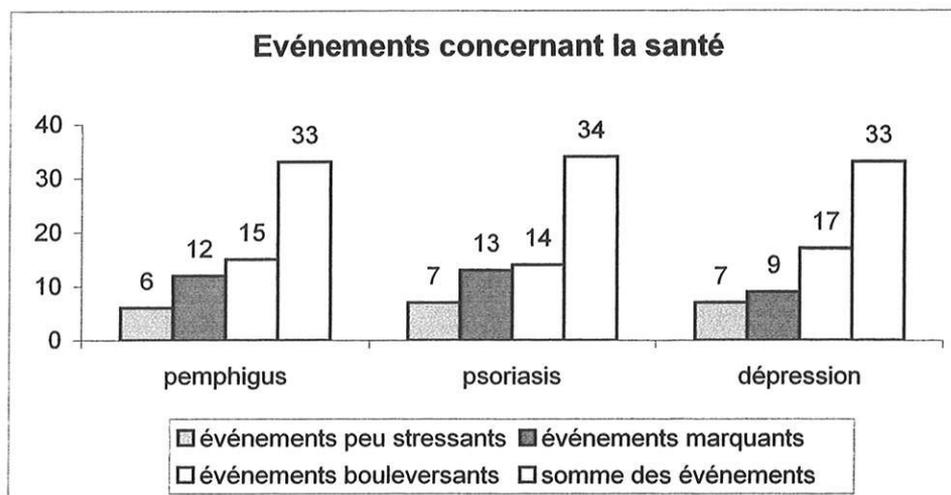


Figure 8

7) Événements concernant la vie sociale :

Les patients déprimés ont subi le plus grand nombre d'événements stressants à propos de la vie sociale avec un cumul de 23, puis ce sont les psoriasis avec 19 événements et les pemphigus avec un somme de 10.

Malgré cette différence ce sont les sujets porteurs du pemphigus qui présentent trois fois plus d'événements bouleversants que les déprimés et une fois et demie plus d'événements que les psoriasis.

Les événements sans retentissement ou marquant sont majoritaires dans les groupes psoriasis et dépressions et quasiment pas représentés chez les pemphigus. (fig. 9)

Un patient porteur du pemphigus rapporte une réduction importante des relations sociales pour sept dépressifs et cinq psoriasis.

Quatre patients pemphigus ont rencontré des problèmes de voisinage, pour deux dépressifs et deux psoriasis.

Trois pemphigus ont perdu des amis proches, contre cinq déprimés et six psoriasis. Deux patients porteurs du pemphigus ont accueilli un nouvel arrivant dans leur foyer, pour trois déprimés et quatre psoriasis.

Seul un patient porteur du psoriasis a émigré dans sa vie, et un seul autre a fait l'objet de poursuites judiciaires sans condamnation.

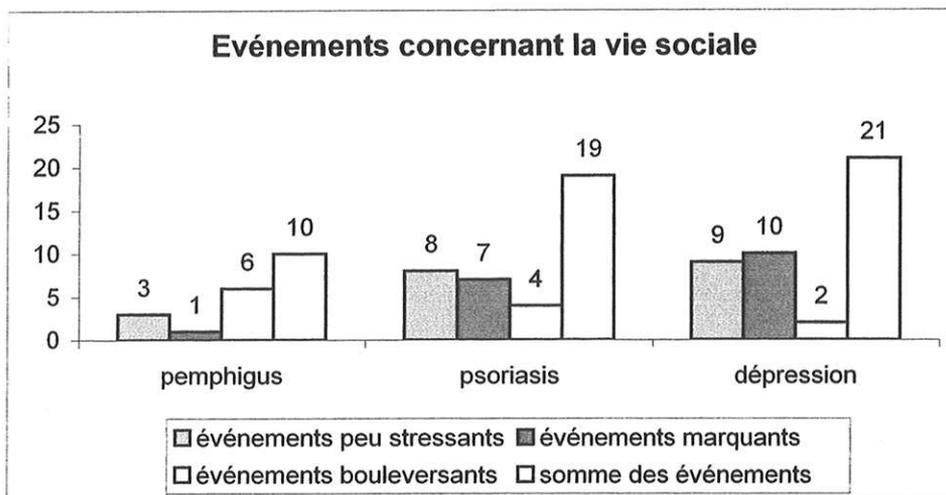


Figure 9

8) Événements concernant les faits dramatiques divers :

Pemphigus et dépressifs ont une somme d'événements similaires avec 15 et 14 événements, alors que les psoriasis en évoquent 18. Les pemphigus ont vécu un seul fait dramatique bouleversant alors que les déprimés en ont vécu 4. Les psoriasis ont été touchés par 9 événements bouleversants. (fig. 10)

Un patient porteur du pemphigus a participé à la guerre, pour trois dépressifs et trois psoriasis.

Neuf patients porteurs du pemphigus ont subi une catastrophe naturelle (la tempête de 1999), pour six déprimés et sept psoriasis.

Deux patients porteurs du pemphigus ont été confrontés à un incendie pour trois dépressifs et deux psoriasis.

Deux patients porteurs du pemphigus ont participé à des bagarres pour deux psoriasis et aucun patient déprimé.

Un patient de la population témoins a assisté à la mort d'une personne contre quatre psoriasis et deux déprimés.

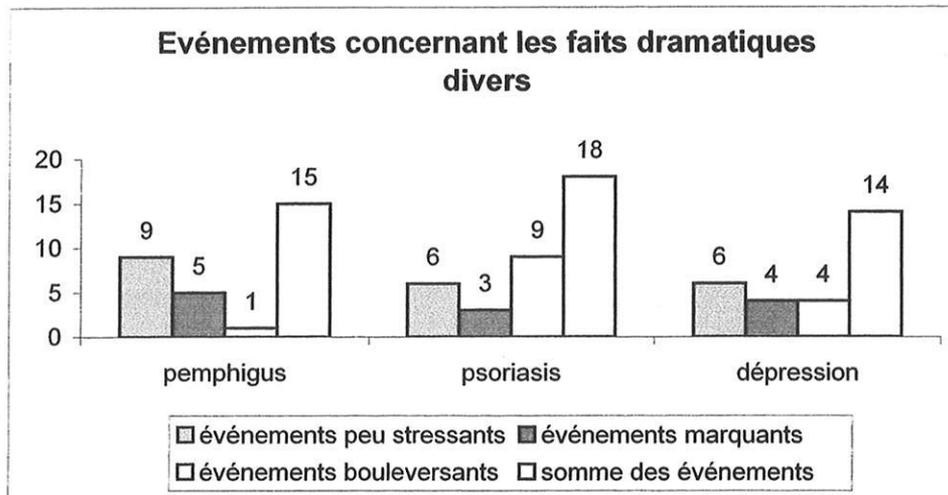


Figure 10

9) Événements concernant la famille proche :

Les événements concernant la famille proche sont, tous domaines confondus, les plus importants quantitativement, avec 36 événements pour les déprimés, 39 pour les pemphigus et 41 pour les psoriasis. Les événements bouleversants sont quantitativement équivalents entre les trois populations avec une légère supériorité pour les pemphigus. Les événements marquants sont également supérieurs chez les pemphigus puis chez les psoriasis est enfin chez les déprimés. (fig. 11)

Sept patients porteurs du pemphigus ont connu la maladie grave d'un proche, pour neuf psoriasis et sept déprimés.

Quatre patients porteurs du psoriasis ont vécu l'accident grave d'un proche contre cinq psoriasis et trois dépressifs.

Concernant le suicide d'un proche, cinq patients pemphigus ont vécu cet événement, pour quatre patients porteurs du psoriasis, et trois patients déprimés.

Trois pemphigus ont connu l'alcoolisme d'un proche, pour quatre psoriasis et quatre déprimés.

Parmi les patients porteurs du pemphigus, huit ont subi le décès de leurs parents, et deux des décès dans leur fratrie. Parmi les patients psoriasis, six ont perdu leurs parents, et quatre ont vécu des décès dans leur fratrie. Concernant les dépressifs sept ont perdu leurs parents, et deux des frères et sœurs.

Quatre pemphigus ont connu des difficultés relationnelles avec la famille proche, pour cinq dépressifs et quatre psoriasis.

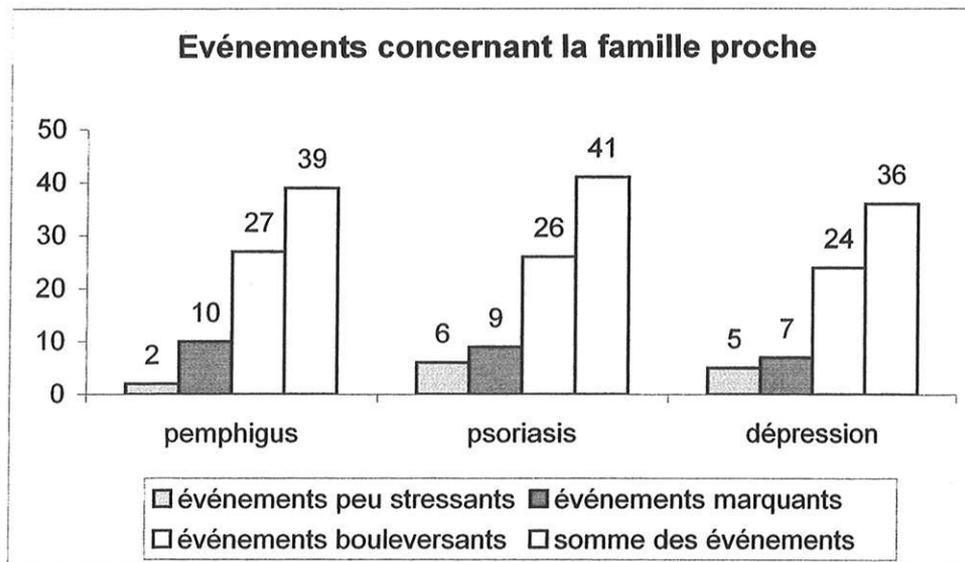


Figure 11

10) Tableau récapitulatif de tous les événements de vie :

Le cumul de la totalité des événements survenus au cours de la vie des patients porteurs du pemphigus est de 251, contre 275 pour les psoriasis et de 282 pour les déprimés.

La somme des événements peu stressants est de 92 pour les pemphigus, de 100 pour les psoriasis et de 80 pour les déprimés.

Concernant les événements marquants, leur somme est de 78 pour les pemphigus, de 82 pour les psoriasis et de 101 pour les déprimés.

La somme des événements de vie bouleversants est de 81 pour les pemphigus, 91 pour les psoriasis et 101 pour les déprimés. (fig. 12)

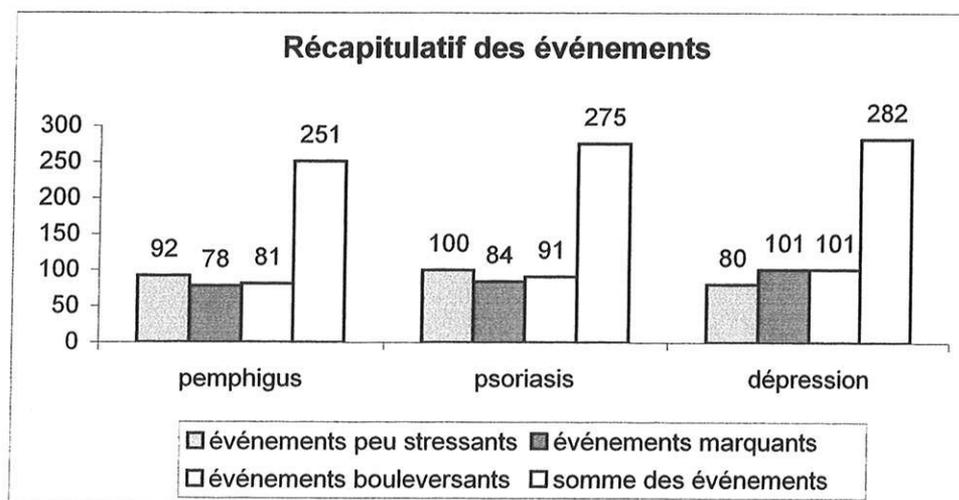


Figure 12

5.5 RESULTATS DES ECHELLES DE DEPRESSION ET D'ALEXITHYMIE

Parmi les patients porteurs du pemphigus, trois sont alexithymiques, avec pour l'échelle d'alexithymie une moyenne de 4 et un écart type de 1,7. Le score minimal est de 1, et maximal de 7. Parmi les pemphigus, quatre sont déprimés, la moyenne est de 12,3 et l'écart type de 7,77. Le score minimal est de 2, et maximal de 24.

Dans la population de psoriasis cinq patients sont alexithymiques et trois déprimés.

Parmi les patients déprimés cinq sont alexithymiques et tous sont déprimés lors de l'entretien.

Le récapitulatif des résultats pour les populations témoins se trouve dans les figures 12 et 13.

Le test de Kruskal-Wallis non paramétrique, comparant plus de deux moyennes, ne retrouve pas de différence significative ($p=NS$) entre les trois populations pour les scores d'alexithymie (fig. 13).

	Moyenne	Ecart type	Nombre	Minimum	Maximum
Groupe Pemphigus vulgaire	4	1,7	10	1	7
Groupe Psoriasis	4,7	1,337	10	3	7
Groupe Dépressifs	4,7	2,214	10	1	7

Figure 13 :tableau statistique descriptif pour l'échelle d'alexithymie.

Le test de Kruskal-Wallis objective une différence significative ($p=0,01$) de la moyenne des scores de dépression pour la population de dépressifs par rapport à la population de pemphigus et la population de psoriasis (Fig. 14).

	Moyenne	Ecart type	Nombre	Minimum	Maximum
Groupe Pemphigus vulgaire	12,3	7,775	10	2	24
Groupe Psoriasis	13,1	9,504	10	0	31
Groupe dépression	23,10	5,195	10	16	30

Figure 14 : tableau descriptif de l'échelle de dépression MADRS

5.6 VIGNETTES CLINIQUES :

Nous allons présenter ici, succinctement, le parcours de vie des dix patients porteurs du pemphigus vulgaire, rencontrés au cours de notre étude, tout en respectant leur anonymat.

Madame H. âgée de 25 ans à présentée des lésions bipolaires (buccales et génitales) en mars 2003. Le diagnostic de pemphigus a été posé mi-mai au détour d'une longue hospitalisation qui a duré d'avril à juin 2003, qui se compliquera d'une phlébite.

Dans ses antécédents en retrouve une pneumopathie varicelleuse à l'âge de huit ans, une fracture de la rotule à treize ans et une thyroïdectomie à 17 ans.

Cette patiente, très intéressée par notre travail s'interroge beaucoup sur la pathologie qui a bouleversé sa vie. Depuis l'apparition des premières bulles, son aspect physique a changé du fait de la iatrogénie des corticoïdes. Elle a été contrainte de changer d'études et de prendre des cours par correspondance. Son ami, inquiet par les modifications corporelles et les contraintes engendrées par la maladie, l'a quittée.

Un état dépressif sévère viendra compliquer la pathologie somatique, s'accompagnant d'une tentative de suicide.

Dans sa biographie, on retrouve nombre d'événements de vie bouleversants, antérieurs à la maladie de peau. Notamment une relation sentimentale, à l'âge de 18 ans, avec un de ses professeurs de terminale. Cette liaison adultère a duré un an et s'est soldée par une séparation décrite comme très marquante pour la patiente. Cette même année, elle est confrontée au décès par cancer d'une amie de classe de terminale.

La patiente décrit également un conflit familial intense avec un oncle, à propos d'un héritage, qui s'est déroulé de l'âge huit ans jusqu'à l'âge de 23 ans. Cet événement, relaté avec émotion, constitue un événement bouleversant par sa durée et son intensité.

Le déclenchement du pemphigus a provoqué chez la patiente une blessure narcissique profonde, avec modification de l'image de soi. Aujourd'hui stabilisée du point de vue dermatologique, elle reconstruit sa vie, remaniée profondément par la pathologie.

Madame N. âgée de 64 ans à développé des érosions dentaires en février 2003, lors de la confection d'une prothèse dentaire. Cette patiente prolix et curieuse de mieux comprendre sa pathologie, ressent aujourd'hui encore des difficultés pour parler.

Retraîtée de la poste, elle affirme avoir été de tout temps d'un tempérament anxieux. De son enfance elle évoque le souvenir de n'avoir connu son père qu'à l'âge de six ans. En effet, fait prisonnier peu de temps après sa naissance, son père est parti dans un camp de travail en Allemagne, il n'est revenu qu'une fois la guerre finie. Cet événement de vie, survenu dans la petite enfance, est jugé par la patiente comme un événement douloureux.

Au cours de sa vie d'adulte, la patiente a rencontré d'autres événements douloureux. Sa fille aînée présentait un important retard des acquisitions, pris en charge en milieu spécialisé. Longtemps ressassé et culpabilisé, cet événement est à présent relativisé par la bonne intégration sociale et professionnelle de sa fille.

Trois ans avant la survenue de la pathologie cutanée, en novembre 99, disparaît son gendre à moto. Après deux jours de recherche, le gendre est retrouvé dans un champ, à proximité de la route, dans un état grave. Cet événement reste très présent à l'esprit de la patiente et il a exercé une influence déterminante sur le cours de sa vie.

Un an plus tard, le décès de sa mère, réactivera ce vécu.

Madame G. âgé de 67 ans à développé son pemphigus à la suite d'événements de vie dramatiques.

Dans ses antécédents on note une sarcoïdose pulmonaire découverte en 84, une hernie hiatale et une rupture de la coiffe des rotateurs. Au plan chirurgical, on retrouve une hystérectomie, une appendicectomie et une cholécystectomie.

Le pemphigus vulgaire est diagnostiqué en juin 97, suite à la découverte d'aphtes buccaux récidivants. Elle développera, du fait d'un traitement corticoïde à forte dose, un authentique épisode maniaque, nécessitant un mois d'hospitalisation en milieu spécialisé.

Son père et son oncle ont été prisonniers durant une partie de la deuxième guerre mondiale. Elle n'en a pas conservé de souvenir particulièrement traumatisant.

La patiente a été confrontée à la violence conjugale. Il y a dix ans, très alcoolisé, son époux a tenté de l'étrangler. Cet événement est demeuré pour elle un souvenir pénible et triste.

La patiente évoque le décès précoce par leucémie de sa mère, à l'âge de 48 ans, et de son neveu âgé de 12 ans. Ces événements de vie sont marqués d'un profond sentiment d'injustice.

Trois ans avant l'écllosion du pemphigus, un événement familial dramatique se produit. Son neveu tue accidentellement sa mère (la sœur cadette de la patiente), d'un coup de fusil à travers la porte. Une fois sa peine purgée, le neveu retourne vivre avec son père réactivant les conflits familiaux. Cet événement est particulièrement marquant et la patiente explique ne pas s'en être remise.

Monsieur P. âgé de 40 ans, est atteint de la maladie depuis septembre 2001, avec une évolution clinique chaotique pendant deux ans. Il a présenté une rémission de quelques mois, puis une nouvelle poussée en 2003.

Vers l'âge de 12 ans le patient a été confronté au suicide par pendaison d'un oncle, événement qu'il évoque avec douleur.

De son enfance, le patient conserve le souvenir traumatique d'une confrontation répétée avec la maladie de sa mère qui a subi onze opérations.

Les premières lésions bulleuses sont apparues sur le visage, le nez et la cavité buccale, avant de s'étendre sur tout le cuir chevelu et le thorax à la fin de 2001, lorsqu'il construisait sa maison. Cette opération générait un stress important du fait de la diminution de ses revenus. Six mois auparavant, un conflit avec son propriétaire, l'avait décidé à construire sa propre maison. Le patient qualifie l'ensemble de ces événements de bouleversants.

En mars 2002, son fils cadet âgé alors de sept ans, assiste impuissant à l'incendie du garage de son oncle. Dans les semaines qui suivirent, le fils développa un diabète de type I. Le patient se sentant très diminué par la maladie de son fils a pris le parti de cacher ses émotions.

Cette vignette illustre le déterminisme transgénérationnel des maladies auto-immunes suite à des événements de vie stressants. Il semble que les rôles joués ici par l'événement de vie, les facteurs génétiques et familiaux soient primordiaux. Le patient tente de masquer sa souffrance psychique. Il ne peut en revanche dissimuler sa souffrance physique, qui transparaît.

Monsieur B., 70 ans, a déclenché le pemphigus avec une érosion du cuir chevelu en décembre 1989.

A l'âge de 18 mois, son père décède du tétanos. Cette perte précoce n'est pas rapportée comme particulièrement traumatisante. Il a été d'avantage marqué par la seconde guerre mondiale, en particulier par les privations occasionnées par le rationnement.

Deux de ses trois enfants sont décédés dans des circonstances dramatiques. En effet, sa fille de quatre mois est morte asphyxiée dans les bras de sa mère durant le sommeil. Son fils de 16 ans est décédé dans un accident de la voie publique. Le chauffeur condamné, a cependant été gracié en 1974, lors de l'amnistie présidentielle.

Ces événements, sans pour autant avoir de concordance temporelle avec la maladie de peau, ont profondément accablé le patient. Avant le déclenchement de la maladie, le patient a désavoué et rejeté sa petite fille qui avait choisi de vivre avec un gitan.

Monsieur M., âgé de 45 ans, a débuté sa maladie cutanée en août 2000.

Il m'apporte les photos de son corps nu, couvert de bulles, prise par son épouse durant l'hospitalisation. Il me répète « je savais bien que l'on me contacterait pour ma maladie ».

Ses parents divorcent alors qu'il a trois ans. Il se souvient avoir été «l'enjeu» de ses parents, et «trimbalé comme une balle de ping-pong».

Marié, il n'a pas d'enfants et travaille avec son épouse dans une entreprise de fabrique d'enveloppes. Il est en conflit depuis 1983 avec ses collègues et ses supérieurs.

Quatre ans avant la première poussée de pemphigus, il présente des difficultés à s'alimenter du fait de strictions gastriques liées à l'anxiété. Il consommera alors de l'alcool pour apaiser ses angoisses.

Rétrospectivement le patient affirme « l'avoir bien pris » et affirme qu'il « souhaitait tomber malade ». Il rajoute qu'il « ne regrette pas » et que sa maladie lui a permis de se tenir éloigné de son travail pendant deux ans. Il reprendra son activité en juin 2003 sur un poste aménagé qui rencontre son agrément.

La maladie physique semble porteuse de sens chez ce patient au profil alexithymique, (confirmé par l'EFEA avec un score de six). Au cours de l'entretien le discours reste factuel, les mots se rapportant aux émotions sont rares, les vécus corporels relatifs à la maladie sont évoqués sans aucun travail d'élaboration. Ici, la peau « traduirait la souffrance que les mots ou même les idées ne peuvent traduire », (Misery, 2000).

Monsieur D. est âgé de 63 ans. Il a présenté début 2003 des érosions de la cavité buccale et du visage faisant suspecter une maladie de Behcet. Le diagnostic de pemphigus n'a été posé qu'en août 2003.

Ce patient présente une cécité totale depuis l'âge de huit ans, suite à l'énucléation de son œil droit pour suspicion de cancer. Dans les années qui suivirent il perdit la fonctionnalité de l'autre œil. Il rejoindra alors une école de non-voyants, éloignée de chez ses parents.

Parmi les événements de vie récents, présentant une temporalité avec le pemphigus on note la perte de deux de ses frères en mai 2002 et février 2003, événements vécus comme bouleversant du fait de son isolement social important.

Madame R., âgé de 58 ans, a développé la pathologie bulleuse à l'âge de 36 ans par un prurit dorsal rapidement étendu aux thorax.

Elle se souvient avoir été profondément marquée durant son enfance par le décès de sa grand-mère maternelle qui selon ses dires « lui parlait dans ses rêves ». Elle conserve également un souvenir douloureux de son père menuisier qui se blessait souvent les doigts.

Elle décrit qu'à l'âge de 15 ans, la tentative de suicide par arme à feu de son oncle qui restera paralysé, l'a bouleversé.

Elle dira de sa scolarité que c'était « une suite d'échecs ». En classe de seconde, privée de voyage scolaire pour cause de mauvais résultats, elle a éprouvé un fort sentiment d'injustice, à l'origine d'un épisode dépressif nécessitant une chimiothérapie. Cet événement bouleversant a contribué fortement, selon elle, à son sentiment de perte d'estime de soi.

Adulte, la patiente assiste à la pathologie cancéreuse de son père, de son oncle, et de ses tantes. Ces événements sont décrits comme marquants.

Peu de temps avant le déclenchement du pemphigus, la patiente suspectera son époux d'infidélité.

Deux mois après le décès de son père, événement évalué comme bouleversant, la patiente subit une violente rechute du pemphigus.

Madame C., âgée de 54 ans, a débuté le pemphigus par une lésion minime du nez en septembre 99. Les poussées sont restées localisées au niveau de la sphère buccale sous la forme d'une gingivite.

Le pemphigus se déclenche quelques mois après qu'elle ait accompagné la longue maladie de son oncle atteint d'un cancer, événement décrit comme très stressant.

Vers l'âge de six ans, la patiente développe une glomérulopathie qui impose un régime strict. Elle n'en garde pas actuellement de souvenir traumatisant.

Alors âgée de 18 ans, son père décède des suites d'une insuffisance cardiaque terminale.

Son accouchement après terme a été douloureux au point qu'elle décide de ne pas avoir d'autres d'enfants.

Suite à un accident de moto, son fils, âgé de 15 ans, subira une splénectomie. Cet événement a été très marquant.

Le décès de sa mère provoque un épisode dépressif sévère, quatre ans avant le début de sa pathologie cutanée.

Madame G., âgée de 63 ans, a débuté sa pathologie cutanée en 1994, par des douleurs buccales. Elle a été hospitalisée en novembre 94 pour une poussée de pemphigus touchant le corps dans sa totalité.

Cette patiente décrit une enfance sans particularité, une vie professionnelle classique comme papetière, avec une réorientation à 39 ans dans une manufacture de porcelaine. Restée célibataire par choix, elle a toujours vécu avec ses parents, jusqu'à leur décès, qui constitue pour elle l'événement de vie le plus marquant. Elle a également connu leur maladie et en a beaucoup souffert.

Cette observation est caractérisée par l'absence d'événements de vie marquant, excepté la survenue brutale du pemphigus. À la différence des autres observations on peut difficilement ici incriminer les événements de vie comme facteurs favorisant la maladie.

Tous les patients sollicités dans notre étude, se sont rapidement montrés très intéressés par le questionnaire d'événements de vie. Les questions, notamment celles concernant leur enfance, en leur faisant se remémorer des faits ponctuels et précis, qu'ils soient heureux ou malheureux, mais tous chargés affectivement, les ont amenés à de multiples digressions et remémorations à voix haute. L'entretien s'en est alors trouvé rallongé, mais empreint d'une émouvante richesse émotionnelle.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Le stress déclenche une série de réactions physiologiques agissant sur un grand nombre de tissus et d'organes. Les catécholamines et les glucocorticoïdes interagissent avec le système immunitaire (Glaser et col, 1988 ; Dantzer et col, 2003), et avec le système nerveux central. Un stress prolongé est souvent accompagné d'effets nocifs, entraînant une plus grande susceptibilité aux infections, ou déclenchant la mort neuronale (Servant et col, 1995).

Ainsi, des événements de vie stressants répétés pourraient participer à certaines pathologies impliquant le système immunitaire (Amiel-Lebigre, 2003). Compte tenu des liens étroits reliant la peau et le système immunitaire (Misery, 1997), nous avons choisi d'illustrer notre propos par l'étude d'une pathologie auto-immune cutanée : le pemphigus vulgaire, dont l'étiologie ne semble pas univoque.

Du fait de l'incidence restreinte du pemphigus, nous n'avons retrouvé que six articles étudiant le lien éventuel entre les événements de vie stressants et le déclenchement de la maladie. Toutes ces études, détaillées dans la première partie, souffrent de biais de recrutement du fait du manque de groupe contrôle, et d'une période d'observation des événements de vie limitée à l'histoire récente du sujet par rapport au début des troubles explorés (deux ans auparavant).

Le nombre de sujets observés est limité de un à dix sept cas dans ces travaux. Seule l'étude de Tsankov et col (2000), porte sur soixante quatorze cas. Pour l'ensemble de ces auteurs, l'étiologie reste inconnue. Le pemphigus semble résulter de l'interaction entre des prédispositions génétiques ou ethniques, et des facteurs environnementaux déclencheurs. Parmi ces facteurs, sont individualisés, la prise de médicaments (cause la plus fréquente de pemphigus induit), un agent infectieux non encore découvert (l'herpes simplex est suspecté), l'exposition à des agents physiques (une chaleur excessive, des radiations solaires, un choc), la grossesse, certaines habitudes diététiques, et les stress émotionnels (Perry, Brunsting, 1965 ; Brenner, Bar-Nathan, 1984 ; Tamir, Ophir, Brenner, 1994 ; Tsankov, Vassileva, Kamarashev et col, 2000 ; Cremniter, Baudin, Roujeau et col, 1998 ; Srebnik, Brenner, 2001).

Cependant, l'ensemble de ces publications suggère un lien étroit entre des stress récents et le déclenchement de la dermatose.

Notre étude, dans une démarche originale, se propose d'étudier chez les sujets porteurs du pemphigus, comme chez les témoins, des événements de vie survenus dans la petite enfance jusqu'à aujourd'hui, selon une approche à la fois quantitative et qualitative. En effet des travaux récents suggèrent que des stress précoces (voire prénataux) peuvent constituer un facteur de prédisposition à des troubles ultérieurs, comme une vulnérabilité acquise de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en étroite interrelation avec le système immunitaire (Sapolsky, 1992 ; Mc Ewen et col, 1992).

Les groupes contrôles se composent de patients porteurs de pathologies chroniques : dépression et psoriasis ; pathologies dans lesquelles, nous l'avons vu, les événements de vie sont étroitement liés au déclenchement et aux récurrences de la maladie.

Notre étude comporte un faible nombre de sujets compte tenu de la rareté du pemphigus vulgaire, touchant en France 1 patient par million d'habitants et par an, c'est-à-dire environ 100 nouveaux cas chaque année.

L'étude est uniquement descriptive, car elle comporte un nombre restreint de témoins et n'inclut pas de population témoin réunissant des sujets sains. Le premier biais est lié à la difficulté de recrutement de ces patients, selon l'âge, malgré des pathologies relativement fréquentes, le second est lié aux difficultés de sélection d'un tel groupe apparié sur l'âge.

Au début de notre travail, il était envisagé de faire des statistiques, mais le faible échantillon nous en a empêché. Appliquer aux résultats une démarche statistique, ne permettait d'obtenir qu'une puissance à 20 %, impliquant une conclusion erronée dans 80 % des cas.

Sur le plan global, les dix patients atteints du pemphigus vulgaire rapportent un nombre important d'événements de vie, soit un total de 251 événements.

Au niveau de l'impact émotionnel des événements chez les pemphigus, on dénombre 92 événements peu stressants, 78 marquants et 81 bouleversants.

Ces résultats quantitatifs vont dans le sens de notre hypothèse de départ : les sujets porteurs du pemphigus ont rencontré un grand nombre d'événements stressants (Cremniter et col, 1998 ; Srebnik et col, 2001).

La valeur de ces résultats est renforcée par le fait que l'on retrouve des chiffres comparables avec les deux groupes témoins ; où un lien étroit a été montré de longue date, entre événements de vie stressants et pathologie dépressive (Paykel, 1981 ; Brown & Harris, 1978), ou dermatose chronique comme le psoriasis (Seville, 1978). Le tableau récapitulatif de l'ensemble des événements de vie met en exergue une importante fréquence d'événements pour chacun de ces groupes. Ce tableau objective un profil similaire entre les pemphigus et les groupes contrôles.

L'analyse qualitative des réponses, selon l'impact attribué par chaque patient à l'événement de vie, détermine une moyenne de $7,8 \pm 2,5$ événements marquants et $8,1 \pm 2,5$ événements bouleversants.

Les événements traumatiques « civils » peuvent être à l'origine d'un traumatisme psychique, notamment les accidents graves de la voie publique, les catastrophes naturelles ou des agressions physiques (De Clercq, 2001).

Ainsi, un père a perdu deux enfants dans des conditions brutales, évoquant un psychotraumatisme. Ce deuil a été réactivé par les choix sentimentaux de sa petite fille qui ont causé chez lui une vive réaction de rejet.

Le stress subi par une patiente dont la jeune sœur a été assassinée s'apparente également à un psychotraumatisme. Cette patiente avait déjà été confrontée au réel de la mort, lors de violences conjugales.

L'accident du gendre d'une patiente, est aussi à considérer comme psychotraumatique, du fait de sa survenue brutale et de ses retombées psychosociales.

La tempête de Décembre 1999, catastrophe naturelle qui a fortement touché notre région, est évoquée par 9 patients sur 10. Cette catastrophe macrosociale (De Clercq, 2001), ne semble pas être à l'origine d'états de stress post-traumatique, même si quatre patients décrivent un souvenir marquant.

La perte d'un proche est classiquement considérée comme une perturbation majeure (Holmes & Rahe, 1967), d'autant plus qu'il s'agit d'une mort soudaine ou inattendue. Sept patients sur dix ont perdu leur père ou leur mère. À ce stress aigu, précède souvent le stress chronique de la longue maladie du proche, évoqué par six patients.

Pour un patient, le décès de deux frères constitue un événement majeur, du fait de sa cécité, par la perte des liens et des soutiens sociaux. La dermatose auto-immune fait suite à cette rupture brutale des liens socio-affectifs, en accord avec le modèle biopsychosocial développé par Bruchon-Schweitzer (1994).

Pour une patiente, les décès successifs de son père, de sa mère et de son oncle, constituent des événements de vie dépressogènes. En effet, dans les suites immédiates de ces pertes, elle présente un épisode dépressif. Cette patiente qui avait accueilli son oncle chez elle pour des soins, assiste à son décès. Cinq mois après ce deuil, elle développe le pemphigus.

D'autres patients ont rencontré des stress chroniques, caractérisés par la permanence ou la répétition d'un événement. Une patiente décrit un conflit familial d'une durée de 15 ans, un autre avance des difficultés liées à son travail pendant une durée de quatre ans, un autre, une lutte de six mois avec un voisin suite à l'augmentation d'un loyer, le contraignant à bâtir sa propre maison. Les conséquences négatives du stress chronique, à la fois sur le plan physiologique, biologique, organique et psychopathologique sont bien connues.

Concernant les stress précoces subis au cours de l'enfance, les patients porteurs du pemphigus évoquent un total de 74 événements, dont 25 marquants et 13 bouleversants. Ces événements fréquents, ne présentent pas de réelle différence avec les groupes témoins. Il est retrouvé un plus grand nombre de patients porteurs du pemphigus non élevés par leurs parents, ou qui ont connu leurs parents malades. En revanche les groupes témoins ont subi plus de maltraitances au cours de leur enfance. Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse de Sapolsky (1992). Les événements de vie stressants de l'enfance, comme les carences affectives, les séparations maternelles ou les traumatismes précoces, pourraient modifier la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cet excès de glucocorticoïdes dans l'organisme altérerait les cellules cérébrales, notamment au niveau hippocampique. Un stress ultérieur, survenant à l'âge adulte, pourrait alors constituer un facteur de sensibilisation qui viendrait décompenser l'équilibre du système psycho-neuro-immunologique.

Au sujet de la vie d'adulte, les patients porteurs du pemphigus rapportent moins d'événements que les groupes contrôles. Ceux porteurs du pemphigus n'ont pas rencontré de difficulté lors de leur mariage, événement habituellement « heureux », alors que les témoins en rapportent. Les sujets du groupe pemphigus n'ont pas été confrontés à la perte du conjoint, événement considéré comme un des plus stressant selon l'échelle d'Holmes et Rahe.

Concernant les événements liés aux enfants, les pemphigus présentent plus d'événements que les psoriasis, et légèrement moins que les déprimés. Cependant les patients porteurs du pemphigus semblent avoir ressenti un impact événementiel plus important. Les patients du groupe étudié ont connu plus d'accidents graves ou de pertes concernant leurs enfants que les patients du groupe témoin.

Pour les événements concernant la vie professionnelle, pemphigus et psoriasis sont équivalents, supérieurs au groupe de dépressifs. Ici c'est la pathologie somatique qui semble avoir influencé une prise anticipée de la retraite.

Concernant les finances, les patients porteurs du pemphigus évoquent nettement moins d'événements stressants que les groupes témoins.

Dans le domaine de la santé, le groupe pemphigus rapporte une quantité et un impact d'événements sensiblement similaires aux groupes contrôles. Il est intéressant de noter que c'est la maladie psychique qui semble laisser un vécu subjectif plus douloureux que les maladies dermatologiques chroniques.

Les événements de vie des pemphigus en rapport avec la vie sociale sont quantitativement moins importants que les témoins, pour un impact psychologique supérieur. Les sujets porteurs du pemphigus semblent moins souffrir d'isolement social que ceux des groupes témoins.

Concernant les faits dramatique divers, pemphigus et dépressifs présentent une quantité d'événements similaire, avec un impact moindre pour le groupe étudié.

Le groupe psoriasis a quant à lui été beaucoup plus touché par des faits dramatiques.

Concernant la famille proche, le groupe de pemphigus présente des résultats similaires aux groupes contrôles.

De plus, les trois groupes ne présentent pas de différence significative pour l'alexithymie, facteur qui aurait pu introduire un élément de confusion du fait de la difficulté de ces sujets à exprimer leur ressenti.

Nous sommes surpris par l'atypicité et le nombre important d'événements de vie, certains patients faisant un lien temporel entre la survenue du pemphigus et l'événement stressant.

Pour au moins deux patients, les événements de vie sont clairement impliqués dans la récurrence des poussées de pemphigus.

Chez deux autres patients, un épisode dépressif majeur a précédé la pathologie dermatologique.

On peut s'étonner de la gravité et de l'ampleur des événements de vie subi par les porteurs de pemphigus, d'autant plus que certains patients évoquant leur biographie, semblent banaliser l'importance de l'impact événementiel, ce qui pourrait être le fait de mécanismes défensifs de refoulement.

Par conséquent il apparaît un certain décalage entre le ressenti de la maladie cutanée, vécue comme un bouleversement majeur pour tous les patients, et la banalisation dont faisaient preuve certains, concernant leur histoire de vie marquée d'événements dramatiques.

Tous ont vécu l'apparition de la maladie comme un bouleversement majeur dans leur existence, et notre étude fut l'occasion de pouvoir aborder leur vécu, leurs doutes, et de proposer, quand il nous est apparu utile un suivi psychologique.

Ce travail permet ainsi de retrouver une association entre événements de vie stressants et pemphigus vulgaire, mais cette association n'est pas synonyme de lien de causalité. L'événement de vie stressant peut alors être compris de manière confuse, où il est impossible de discriminer la cause de la conséquence.

Notre étude présente éventuellement des biais.

La sélection d'une population de témoins exclusivement hospitalisés, alors que la population de pemphigus vivait à son domicile au moment de l'étude, peut induire une sur-évaluation de l'impact émotionnel de l'événement. En effet, l'hospitalisation survenant au décours d'une décompensation de la maladie, favorise la régression, et constitue un moment de crise, et par là même, potentiellement, un événement de vie stressant.

Le pemphigus vulgaire et ses conséquences somatiques réalisent en eux-mêmes un événement stressant, et peuvent augmenter le nombre d'événements de façon artificielle, limitant ainsi l'interprétation des résultats.

Les patients répondant à l'échelle d'événements de vie présentent un biais de mémorisation. La fidélité des événements varie en fonction du paramètre temps qui joue un rôle majeur, c'est « le problème de l'événement qui diminue » (event fall-off) (Jenkins, 1979). Les études montrent une décroissance globale de 5 % par mois du nombre d'événements rapportés par les sujets, pour une période de 9 mois cela correspond à une perte de 45 % (Uhlenhuth et col, 1977 ; Jenkins, 1979). En effet ces oublis s'expliquent par de banals phénomènes de mémoire, une sélection des événements notamment en fonction du sens qu'ils ont pour le sujet et des mécanismes de défense qu'il utilise.

Le type d'événement joue un rôle important dans le rappel. Les événements indésirables s'oublient plus vite que les événements désirables. Ce sont les événements neutres qui sont rappelés avec le plus de constance (Jenkins, 1979). Cependant ces données sont contradictoires avec des travaux plus récents qui impliquent les hormones du stress dans l'activation du complexe amygdalien. En effet ces travaux émettent l'hypothèse d'un renforcement des souvenirs associés aux expériences émotionnelles via l'activation du système noradrénergique (Van der Linden et col, 2003).

La fidélité varie aussi suivant le niveau d'éducation des sujets. (Amiel-Lebigre, 2003).

En revanche, le nombre important d'items de la liste d'événements de vie en augmente sa fidélité.

On peut évoquer un biais lié à la subjectivité des réponses. Dans l'étude, ce sont les sujets qui accordent eux-mêmes un impact à chaque événement. L'évaluation de la réponse émotionnelle à l'événement est bonne au plan de la fidélité (0,63 à 0,86) selon Amiel-Lebigre (2003). On peut retrouver un biais lié à la mauvaise compréhension des consignes, ou à la surévaluation de l'impact événementiel pour faire plaisir à l'investigateur (tendance à l'acquiescement, c'est à dire le patient donne au chercheur ce qu'il croit qu'il attend, ici des événements nombreux à fort impact émotionnel). Ce biais peut être évité par l'utilisation d'une échelle de type Holmes et Rahe, avec les limites exposées plus haut.

La qualité du recueil des données, effectuée par un seul investigateur, a pu varier d'un groupe à l'autre, la motivation inconsciente de l'enquêteur pouvant être supérieure pour le groupe des pemphigus.

Dans le groupe de patients déprimés, ou parmi les patients des deux autres groupes qui présentent un score supérieur à 15 à la MADRS, on peut craindre de trouver une majoration des affects liés aux événements. En effet l'humeur douloureuse amplifie la résonance de l'événement, et réactive le sentiment de deuil. Le fait que des patients atteints de pemphigus vulgaire aient un score élevé à la MADRS sous entend un épisode dépressif en cours. Cela constitue un biais de sélection important du fait que l'on compare ce groupe à un autre groupe de sujets déprimés, et que notre postulat de départ énonce que les déprimés ont traversé plus d'événements de vie. Compte tenu du faible échantillon de pemphigus, il n'aurait pas été possible d'exclure les dépressifs de ce groupe. Les pemphigus avec une comorbidité dépressive, présentent donc un biais très important, du fait de la possible participation des événements de vie dans les deux pathologies. Qui du pemphigus ou des événements de vie déprime ces patients ? La dépression constitue-t-elle un facteur de risque prédisposant au pemphigus ?

Nous n'avons pas pu montrer de différence chez les patients alexithymiques comparativement à ceux qui ne l'étaient pas. Classiquement les maladies psychosomatiques sont associées à un plus grand nombre de sujets présentant des traits alexithymiques, or ils ne sont pas sur représentés dans le groupe de pemphigus (trois sujets). Ces résultats sont à considérer avec des limites car on ne retrouve pas de différence intergroupe et il n'y a pas de groupe de témoins sains.

Concernant le pemphigus, du fait de la mauvaise connaissance étiologique de l'affection, il existe d'important facteur de confusion. Nous avons cependant effectué l'appariement en fonction de l'âge.

Les événements de vie constituent des « causes molles » de la maladie (Dantzer, 1994), et il existe bien d'autres facteurs impliqués dans la genèse du pemphigus vulgaire.

Nous ne sommes pas entièrement satisfaits des résultats de nos recherches. L'étude, faute d'un échantillon suffisant de patients, n'a pu se limiter qu'à un travail descriptif. En effet une étude comparative statistique ayant une puissance satisfaisante nécessitait environ 15 patients porteurs du pemphigus pour 60 patients témoins. Il aurait ainsi fallu appairer pour chaque pemphigus au moins quatre témoins.

Compte tenu de la rareté de la pathologie cutanée à bulle étudiée il nous a été impossible de contacter et rencontrer ces patients.

Notre étude, s'envisage alors comme un travail préliminaire, qui pourrait conduire à une étude plus vaste multicentrique. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients permettrait de produire des statistiques significatives dans le cadre d'une étude cas-témoin, à même de prouver le lien pressenti entre pemphigus vulgaire et événements de vie.

L'étude entre les événements de vie, le stress, et les pathologies cutanées auto-immunes n'en est qu'à ses balbutiements, du fait des difficultés méthodologiques et du recrutement des populations. La compréhension des mécanismes neuro-immuno-cutanés reste un domaine de recherche fécond. Ce travail pourrait déboucher sur un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) et permettrait de resserrer les liens entre les professionnels de santé mentale et somatique pour une prise en charge multidisciplinaire de ces patients.

Nous n'avons pas abordé la notion d'organisation psychique qui peut jouer un rôle important dans la production de difficultés face aux événements. Dans l'optique d'un travail ultérieur, il pourrait être envisagé la passation de questionnaire de personnalité (auto-questionnaire type VKP).

Concernant les patients porteurs du pemphigus, ce type d'étude n'apporte pas de bénéfice individuel direct, et il est alors préférable de se recentrer sur la dimension humaine et clinique du malade.

Le patient porteur de pathologie cutanée chronique doit être considéré dans son intégralité, et le médecin psychiatre de liaison a un rôle particulièrement important à jouer. En effet les modes d'intervention psychothérapique sont justifiés et dans bien des cas souvent sous employés (Danièle Paumé-Rey citée par Misery, 2001).

CONCLUSION GENERALE

Le pemphigus vulgaire est une pathologie de peau extrêmement rare, qui intéresse, dès 1965, les auteurs sur ses liens probables entre sa pathogénie et la survenue d'événements de vie stressants.

Aujourd'hui, l'apport grandissant de preuves expérimentales conduit à des hypothèses intéressantes concernant les mécanismes d'action des facteurs émotionnels dans la genèse des dermatoses auto-immunes.

Des disciplines nouvelles, au premier rang desquelles la psycho-neuro-immunologie, intègrent les différents systèmes de régulation de l'organisme, tentant de réaliser le trait d'union entre l'ordre psychique et l'ordre somatique.

La peau peut être considérée comme une interface neuro-immuno-endocrinienne active dont les effecteurs moléculaires constituent des messages permettant un dialogue dynamique entre le cerveau, le système immunitaire et la peau.

Il apparaît qu'un grand nombre de maladies auto-immunes présente une étiologie multifactorielle impliquant la cascade neuro-hormonale du stress et ses interconnexions réciproques avec l'immunité.

Notre étude porte sur une population de 10 sujets atteints du pemphigus. Ces patients ont rencontré au cours de la vie un nombre considérable d'événements de vie, dont un grand nombre sont décrits comme bouleversants ou marquants, confirmant d'autres études. Ces chiffres sont comparables aux événements de vie subis par une population témoin de 10 déprimés et de 10 psoriasis.

Compte tenu du lien unissant les événements de vie aux maladies dépressives ou au psoriasis, une corrélation positive peut être établie avec le pemphigus vulgaire.

L'alexithymie ne semble pas être un trait de personnalité prépondérant chez les sujets porteurs du pemphigus (trois sujets).

Ce type d'étude pose donc la question de la place de l'environnement et des aléas de l'existence dans l'origine ou la facilitation d'apparition d'un trouble somatique et particulièrement d'une pathologie auto-immune. Sans chercher à apporter de réponse définitive à l'origine de phénomènes pathologiques complexes, ce travail tente d'apporter un éclairage nouveau sur les liens somato-psychiques.

Ce travail envisage une possible prise en charge multidisciplinaire d'une pathologie auto-immune. L'ensemble des patients rencontrés, pourrait-il tirer profit d'un abord psychiatrique au cours d'une consultation de liaison psychiatrique, et d'envisager ultérieurement un suivi de nature psychosomatique (psychothérapie à médiation corporelle) ?

Le lien esquissé entre événements de vie et pemphigus, mérite d'être démontré par une étude statistique.

BIBLIOGRAPHIE

- Ader R., Cohen N.** (1993). Psychoneuroimmunology : conditioning and stress. *Annu Rev Psychol*, 44 : 53-85.
- Akay A. et al.** (2002). Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. Turkey, Izmir. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*, 16 (4) : 347-52.
- APA. American Psychiatric Association** (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème revision (DSM-IV), Washington DC, Paris, Masson, 656 p.
- Amiel-Lebigre F.** (2003). Evénements stressants de la vie, méthodologie et résultats. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*. Mise à jour 2003, 37-401-E-10, 6p.
- Amiel-Lebigre F.** (1998). Environnement et maladie mentale. *Psy.-Fr.*, tome 29, n°1, 14-23, 160 p.
- Amiel-Lebigre F.** (1993). Evénements stressants, évaluation et échelles. In Chneiweiss L., Albert E. (coordonné par) « *Stress et anxiété : les faux-semblants* », Ed J.P. Goureau, UPJOHN, 261 p.
- Amiel-Lebigre F.** (1986). Evénements de la vie et détermination de populations à risque de trouble mental. *Psychosomatique*, 6 : 35-40.
- Amiel-Lebigre F. et al.** (1984). Evénements existentiels et dépression. Une étude comparative de plusieurs types de déprimés. *Ann Med Psychol*, 142 : 937-958.
- Anzieu D.** (1985). *Le moi-peau*. Paris : Ed. Dunod, 291p.
- Attale C., Consoli S.M.** (2003). Echelles d'évaluation en psychosomatique. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*. Mise à jour 2003, 37-400-C-05, 10p.
- Baldaro B. et al.** (1989). Psoriasi : incidenza di eventi stressanti nei sei mesi precedenti la comparsa della malattia. *Med Psicosom*, 34 : 47-51.
- Baudin M.** (1998). Psychanalyse et immunologie : chronique de deux retournements conceptuels. *L'information psychiatrique*, 74 (3) : 263-273.
- Benea V., Muresian D., Manolache L. et al.** (2001). Stress and atopic dermatitis. *Dermatol Psychosom*, 2 : 205-207.
- Besné I., Clot J.P., Misery L. et al.** (2003). Stress et dermatologie. In : Thurin J.M. et Baumann N. « *Stress, pathologies et immunité* ». Tome 18. Paris : Ed. Méd-science, Flammarion, 273 p.
- Bourgeois D.** (1998). Considérations psychopathologiques sur la peau et les phanères. *Synapse*, 142 : 51-54.

Bouvard M. et Cottraux J. (2002). *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*. 3^{ème} édition. Paris : Ed. Masson, 323 p.

Bowlby J. (1969). *Attachement et perte*. Paris : Ed. PUF, 494 p.

Brenner S., Bar-Nathan E.A. (1984). Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. Israel, Tel Aviv. *J Acad Dermatol*, 11 : 524-525.

Briole G., Clervoy P., Vallet D. (1999). Pathologie post-traumatique du sujet âgé. In : Léger J.M., Clément J.P., Weirtheimer J. « *Psychiatrie du sujet âgé* ». Paris : Ed. Médecine-Science Flammarion, 1999. 620 p.

Brown D.G. (1967). Emotional disturbance in eczema: a study of symptom-reporting behavior. *J Psychosom Res*, 11 : 27-40.

Brown G.W., Sklair F., Harris T.O. et al. (1973). Life events and psychiatric disorders. Part 1: some methodological issues. *Psychol Med*, 3 : 74-78.

Brown G.W., Harris T.O. (1978). The social origins of depression : a study of psychiatric disorder in women. Tavistock ed. London, Free Press ed, 399 p.

Bruchon-Schweitzer M., Dantzer R. (1994). *Introduction à la psychologie de la santé*. Paris : Ed. PUF, 220 p.

Cannon W.B. (1915). Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York / London, Appleton.

Castelnaud D., Lôo H. (1993). *Le stress*. Paris, Ed. Doin, monographie de l'encéphale, XIX : 137-42, 73 p.

Célérier M.C. (1986). Maladies auto-immunes, événements de la vie et personnalités psycho-pathologiques. *Psychosomatique* 6 : 27-34.

Chahraoui K., Benony H., Trapet P. (2001). Caractère dépendant et indépendant des événements de vie dans la dépression. *Ann Méd Psychol*, 159 : 391-396.

Chahraoui K. (1999). Événements stressants de la vie : modèle et méthodologies. Quelques réflexions critiques. *L'Encéphale*, XXV : 541-548.

Chanoit P.F. et al. (1995). Sociogénèse des troubles mentaux. *Encycl Méd Chir. Psychiatrie*. Mise à jour 1995, 37-876-A-60, 7 p.

Chneiweiss L., Albert E. et al. (1993). *Stress et anxiété : les faux-semblants*. Ed J. P. Goureau, Upjohn, 261p.

Clément J.P., DARTHOUT N. et NUBUKPO P. (2003). Événements de vie, personnalité et démence. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse*, 2 : 129-38.

Clément J.P., Peugnet C. et al. (2000). Elaboration et contribution à la validation d'une échelle française d'évaluation de l'alexithymie. *Ann Méd Psychol*, 156 (6) : 460-473.

Consoli S.M. (2003). Evénements de vie, stress quotidien et maladies auto-immunes. In : Thurin J.M., Baumann N. (sous la direction de) « *Stress, Pathologies et Immunité* », Paris : Ed. Médecine-science Flammarion, 273 p.

Consoli S.M. (2000). Du stress à la souffrance physique. *La revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, 4 (38) : 34-37.

Consoli S.M. (1988). Psycho-immunologie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*. Mise à jour 1988, 37-402- E-10, 7p.

Consoli S.G. (1997). Psychiatrie et dermatologie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*. Mise à jour 1997, 37-670-B-10, 12 p.

Côté G., Barlow D.H., Shipherd J. (1993). Le coping et l'anxiété. In : Chneiweiss L., Albert E. « *Stress et anxiété: les faux-semblants* », Ed J.P. Goureau, UPJOHN, 261p.

Creed F. (1981). Life events and appendectomy. *Lancet*, 1 : 1025-1028.

Cremliter M.D., Baudin M., Roujeau J.C. et al. (1998). Stressful life events as potential triggers of pemphigus. *Arch Dermatol*, 134 : 1486-1487.

Cyrułnik B. (1999). *Un merveilleux malheur*. Paris : Ed. Odile Jacob, 1999, 218 p.

Dantzer R. et Wollman E. (2003). Interactions entre le système nerveux et le système immunitaire. In : Thurin J.M., Baumann N. (sous la direction de) « *Stress, Pathologies et immunité* », Paris : Ed. Méd-science, Flammarion, 273 p.

Dantzer R. (1999). La psychoneuroimmunologie ou l'étude des interactions entre le système nerveux et le système immunitaire. In : « *Polycopié cours DIU -le stress-* ». Neurobiologie intégrative, INRA-INSERM U394, Bordeaux. 28 p.

Dantzer R. (1993). La neurobiologie du stress. In: Chneiweiss L., Albert E. « *Stress et anxiété : les faux semblants* », Ed. J.P. Goureau, UPJOHN, 261 p.

Dantzer R. (1989). L'illusion psychosomatique. Paris : Ed. Odile Jacob, 315 p.

De Beaurepaire R. (2002). Comorbidité dépression et stress post-traumatique : aspects biologiques, In Lempière « *Dépressions et comorbidités psychiatriques* », Paris : Ed. Masson Acanthe, 248 p. (Collection PRID).

De Clercq M., Dubois V. (2001). Le traumatisme psychique. In : De Clercq M., Lebigot F. « *Les traumatismes psychique* ». Paris : Ed. Masson, 384 p.

Delbende C. (1995). Neurobiologie de la réponse au stress. In : Servant D. et Parquet P.J., « *Stress, anxiété et pathologies médicales* », Paris : Ed. Masson (Médecine et psychothérapie), 170 p.

Denda M., Tsuchiya T. et al. (2000). Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 278 : R367-R372.

Dohrenwend B.S., Krasnoff L., Askenasy A.R. et al. (1978). Exemplification of a method for scaling life events: the PERI life events scale. *J Health Soc Behav*, 19 : 205-229.

Dubucquoi S. (2000). Concept d'auto-immunité d'un état physiologique aux situations pathologiques, In Hachulla E., Hatron P.Y. « *Détecter les maladies systémiques auto-immunes* », Paris : Ed. Masson, 292 p.

Fava G. et al. (1980). Life events and psychological distress in dermatologic disorders : psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br J Med Psychol*, 53 : 277-282.

Feaster D.J., Goodkin K., Blaney N.T. et al. (1999). Longitudinal psychoneuroimmunologic relationships in the natural history of HIV-1 infection: the stressor-support-coping models. In: Goodkin K., Visser A.P. "Psychoneuroimmunology. Stress, mental disorders and health". American Psychiatric Press, Washington, 6: 153-93, 444 p.

Ferreri M. (1997). Evénements de vie. In : « *Les dépressions réactionnelles* ». Neuro-psy, numéro spécial, Fontenay-Sous-Bois : Ed. Documentex, 18-22, 47 p.

Freud S. (1922). *Introduction à la psychanalyse*. Paris : Petite Bibliothèque Payot, 566 p.

Friedman H.S., Rosenmam R.H. (1959). Association of a specific overt behaviour pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA*, 169 : 1286-1296.

Friedman S. (2003). Stress, diabète insulinodépendant et psychopathologie. In Thurin J.M., Baumann N. « *Stress, pathologies et immunité* », Vol 15. Paris : Ed. Med-Science, Flammarion, 287 p.

Galinowski A. (2003). Facteurs immunologiques. In : Olié J.P., Poirier M.F. et Loo H. « *Les Maladies Dépressives* » 2^{ème} édition. Paris : Ed. Med. Science, Flammarion, 2003, 637p.

Galinowski A., Tanneau E. et Levy-Soussan P. (2002). Psycho-immunologie, Encyclo Méd Chir. Psychiatrie. Mise à jour 2002, 37-040-A-20, 9 p.

Galinowski A. et Tanneau E. (1997). Dépression et immunité. In : Gerard A., Loo H. et Olié J.P. « *Séminaire de psychiatrie biologique* », Hôpital Sainte-Anne, Paris. Tome 27. 275-302.

Galinowski A. (1997). Stress et immunité. In : « *Pathologies infectieuses et dépressions* »; Paris : Ed. Doin, 57 p. (Collection l'Encéphale du praticien, hors série).

Galinowski A. (1993). Stress et panique. Aspects immunologiques. In : Castelnau D. et Lôo H. « *Le Stress* ». Paris : Ed. Doin, (Collection Monographie de l'encéphale ; n° XIX).

Gérard A. et Guedj F. (2003). Les maladies dépressives chez la femme. In : Olié J.P., Poirier M.F. et Lôo H. « *Les maladies dépressives* » 2^{ème} édition. Paris : Ed. Med-science, Flammarion, 2003, 637 p.

Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. et al. (1988). Cellular and molecular consequence of psychological stress. *J Cell Biochem.*, 120S, 136.

Goldsby R.A. (2003). Auto-immunité. In : « Immunologie. Le cours de Janis Kuby ». Paris : Ed. Dunod, 660 p.

Graziani P., Hautekèete M., Rusinek S. et al. (2001). *Stress, anxiété et trouble de l'adaptation*. Paris : Ed. Masson Acanthe, 203 p.

Green J., Kocsis A. (1997). Psychological factors in recurrent genital herpes. *Genitourin Med*, 73 : 253-258.

Gupta M.A., Gupta A.K., Watteel G.N. (1997). Stress and alopecia aerata : a psychodermatologic study. *Acta Dermatol Venereol*, 77 : 296-298.

Gupta M.A. (1993). Dermatology. In : «Psychiatric care of the medical patient». Oxford University Press, New York, 681-690.

Guyotat J. (1988). La vie, l'événement, l'événement de vie. *Psychologie médicale*, 20 (3) : 305-306.

Hardy P., Gorwood P., Dupont C. (2003). Evénements de la vie. In : Olié J.P., Poirier M.F. et Lôo H. « *Les maladies dépressives* » 2^{ème} édition. Paris : Ed. Med-science, Flammarion, 2003, 637 p.

Harrison T. R. (1992). Principes de médecine interne. 15^{ème} édition. Paris : Ed. Med-science Flammarion, 2630 p.

Haynal A., Pasini W. et al. (1997). Maladies dermatologiques. In « *Médecine psychosomatique, aperçus psychosociaux* ». Paris: Ed. Masson, 250 p.

Herbert T.B., Cohen S. (1993). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull*, 133 : 472-486.

Hery F. (1999). Interactions entre la fonction corticotrope et la transmission sérotoninergique dans le contexte de la filiation stress, anxiété et dépression. In : Gerard A., Loo H. et Olié J.P. « *Séminaire de psychiatrie biologique* », Hôpital Sainte-Anne, Paris. Tome 29. 5-28.

Hinkle L.E., Wolff H.G. (1957). Health and social environment: experimental investigations. New York, Basic Books.

Holmes T.H., Rahe R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*, 11 : 213-218.

Houzelot D. (1984). Stress de la période périnatale et anxiété. Aspect biologique. *L'Encéphale*, X : 101-117.

Jacque C. (2003). Supports moléculaires des effets du stress. Système neuro-immunitaire. In : Thurin J.M. et Baumann N. « *Stress, pathologie et immunité* ». Paris : Ed. Méd-science, Flammarion, 273 p.

Jenkins C.D. et al. (1979). Life changes : do people really remember? *Arch Gen Psychiatry*, 36 : 379-384.

Joly P. (1999). Maladies bulleuses auto-immunes. *Rev Méd Interne*, 20 : 26-38.

Kahn F. et al. (1991). *Les maladies systémiques*. 3^{ème} édition. Paris : Ed. Flammarion., 1273 p.

Keller S.E., Schleifer S.J., Bartlett J.A. et al. (1999). Stress, depression, immunity and health. In: Goodkin K. et Visser A. «*Psychoneuroimmunology: Stress, Mental Disorder and Health*», American psychiatric press, Washington, 1 : 1-25, 444 p.

Kestemberg E. (2001). "L'appareil psychique" et les organisations psychiques diverses. In : « *la psychose froide* », Paris : Ed. PUF, Le fil rouge, 179-199, 221 p.

Koblenzer C.S. (1983). Psychosomatic concepts in dermatology. *Arch Dermatol*, 119 : 501-512.

Laplanche J. et Pontalis J.B. (1967). Vocabulaire de psychanalyse., Paris : Ed. PUF. 523 p. (Collection Quadrige).

Lazarus R.S. , Folkman S. (1984). Stress, appraisal and coping. New York : Springer Publishing.

Lazarus R.S. (1966). Psychological stress and the coping process. Mc Graw-Hill, New York.

Le Pailleur C. (2003). Stress et Hypertension artérielle. In : Thurin J.M. et Baumann N. « *Stress, pathologie et immunité* ». Paris : Ed. Méd-science, Flammarion, 273 p.

Le Vaou P., Chevrant-breton J., Eudier F. et al. (2000). Deux ans de psychiatrie de liaison en dermatologie : reflets d'une pratique clinique. Paris : Ed. Elsevier ; *Annales de psychiatrie* ; 15 : 104-19.

Lôo P., Lôo H. et Galinowski A. (1999). Le stress permanent. Réactions, adaptation de l'organisme aux aléas existentiels. Paris : Ed. Masson, deuxième édition. 124 p.

Maes M. (1995). Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuro-psycho-pharmacol & Biol Psychiat*; 19: 11-38.

- Martel P. et Joly P.** (2001). Pemphigus. Paris : Ed. Elsevier, *Encycl. Méd. Chir., Dermatologie*, 98-250-A-10, 28 p.
- Marty P.** (1990). La psychosomatique de l'adulte. « Que sais-je ? », Paris : Ed. PUF, 150 p.
- Matarasso M.** (1986). La notion d'événement dans le cadre de processus complexes. *Psychosomatique* 6, 47-57.
- Mason J.W.** (1971). A re-evaluation of the concept of « non-specificity » in stress theory. *J. Psychiat. Res.*, 8, 323-333.
- Mayo W., Vallée V. et Le Moal M.** (2001). Expériences précoces, dérèglement de l'axe hormonal du stress, vulnérabilité aux processus neurodégénératifs liés à l'âge. *Rev. Neurol., Paris : Ed. Masson*, 157 : 4, 393-401.
- Mazet P.** (2003). Stress prénatal et post-natal précoce. In : Thurin J.M. et Baumann N. « *Stress, pathologie et immunité* ». Paris : Ed. Méd-science, Flammarion, 273 p.
- Mazet P.** (1986). Une perspective nouvelle en psychosomatique : les relations entre psychisme et défenses immunitaires. *Psychosomatique* 6, 19-25.
- Mc Ewen B.S., Gould E.A., Sakai R.R.** (1992). The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress, *Brith. J. Psych.*, 160: S18-S24.
- Misery L.** (2002). De la peau au psychisme : le point de vue du dermatologue. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale. Tome VI*, 54, 63-66.
- Misery L., Rousset H.** (2001). La pelade est-elle une maladie psychosomatique? *Rev. Méd. Interne ; 22 : 274-9.*
- Misery L.** (2000). La peau neuronale, les nerfs à fleur de peau. Paris : Ed. Ellipses, 94 p.
- Misery L.** (1997). Skin, immunity and the nervous system. *British Journal of Dermatology*, 137: 843-850.
- Misery L.** (1996). Le système neuro-immuno-cutané (S.N.I.C.). *Pathologie Biologie*, 44, 867-874.
- Montgomery S.A., Asberg A.** (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Nuissier J.** (1994). Le contrôle perçu et son rôle dans les transactions entre individus et événements stressants. In : Bruchon-Schweitzer M. et Dantzer R. « *Introduction à la psychologie de la santé* », Paris, Ed. PUF, 220 p.
- Paykel E.S.** (1981). Life events research in depressive disorders. Prevention and treatment of depression. Baltimore: Ed. University Park Press; 139-150.

- Paykel E.S.** (1983). Methodological aspects of life events research. *J. Psychosom. Res.* ; 27 : 341-52.
- Perry H.O., Brunsting L. A.** (1965). Pemphigus foliaceus. *Arch. Dermatol.*; 91: 10-23.
- Picardi A. et al.** (2001). Stressful life events and skin diseases : disentangling evidence from myth. Italy, Rome. *Psychother. Psychosom.* ; 70 (3) : 118-136.
- Planchel B.** (1998). Le stress des événements existentiels et son impact sur la santé des adolescents. In : « *Contributions Fribourgeoises en psychologie* », vol 7. Fribourg, Suisse : Ed. Presses universitaires ; 230 p.
- Polenghi M.M. et al.** (1987). Psoriasi ed eventi stressanti. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* ; 122 : 167-170.
- Pomey-Rey D.** (2000). La peau et ses états d'âme. Paris : Ed. Hachette.
- Pringuey D.** (1995). Stress et événement de vie. In : Senon J.L., Sechter D., Richard D. « *Thérapeutique psychiatrique* », Paris : Ed. Hermann, 1243 p.
- Ranty Y.** (1994). Les somatisations. Paris : Ed. l'Harmattan, 300 p.
- Renoux M., Biziere K. et al.** (1985). Lateralized neocortical modulation of the T-cell lineage. *Neural Modulation of Immunity*, New York: Ed. Raven Press, p 81-94.
- Rey A.** (1998). Dictionnaire historique de la langue française, sous la direction de Rey A., Paris : Ed. Dictionnaire le Robert, deux volumes, 2400 p.
- Rivolier J.** (1993). Le concept de stress. In : Chneiweiss L. et Albert E. « *Stress et anxiété : les faux semblants* », Ed. J.P. Goureau, UPJOHN, 261 p.
- Rogers M.P., Fozdar M.** (1996). Psychoneuroimmunology of autoimmune disorders. *Advances in Neuroimmunology*, Ed. Elsevier, Vol 6, 169-177.
- Roitt I.** (1997). Auto-immunité et maladies auto-immunes. In : Roitt I., Brostoff J. et Male D. « *Immunologie* ». Bruxelles: Ed. De Boeck Université, 406 p.
- Sapolsky R.M.** (1992). Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. London, Cambridge MA, Ed. MIT Press.
- Sarason I.G., Johnson J.H., Siegel J.N.** (1978). Assessing the impact of life change. Development of the life experiences survey. *J. Consult. Clin. Psychol.*; 46: 932-46.
- Schleifer S.J., Keller S.E., Camerino M. et al.** (1983). Suppression of lymphocytes stimulation following bereavement. *JAMA*, 250: 374-7.

- Schless A.P., Schwartz L., Goetz C. et al.** (1974). How depressives view the significance of life events. *Br J Psychiatry*; 125: 406-10.
- Selye H.** (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agent. *Nature*, 38, 2, 4 July, 32.
- Selye H.** (1946). The General Adaptation Syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*, February, 6, 12, 118-230.
- Selye H.** (1956). *Le stress de la vie*. Paris: Ed. Gallimard, 432p.
- Senon J.L., Lafay N. et Richard D.** (1998). Mécanismes d'ajustement au stress. *Encycl. Méd. Chir. Paris : Ed. Elsevier, Psychiatrie*, 37-400-C-20, 8p.
- Servant D. et Parquet P.J.** (1995). *Stress, anxiété et pathologies médicales*. Paris : Ed. Masson, 170 p.
- Servant D. et Sobaszek A.** (2001). Trouble de l'adaptation et vie professionnelle. In : Graziani P., Hautekèete M., Rusinek S. et Al. « *Stress, anxiété et trouble de l'adaptation* », Paris : Ed. Masson, 203 p.
- Seville R.H.** (1977). Psoriasis and stress. *Br J Dermatol*; 97: 297-302.
- Seville R.H.** (1978). Psoriasis and stress II. *Br J Dermatol*; 98: 151-153.
- Sifneos P.E.** (1973). The prevalence of "alexithymia" characteristics. Psychosomatic patients, reseach topics of psychosomatic. 9 th Europ Conf Psychosom Res Vienna, 1972, *Psychother and Psychosom*, 22, 255-262.
- Sklar L.S. et Anisman H.** (1979). Stress and coping factors influence tumor growth. *Science*, 205: 513-5.
- Smadja C.** (2003). Quelques remarques préliminaires à l'étude psychosomatique des maladies auto-immunes. In : « *Revue française de Psychosomatique, la question de l'immunité* », Paris : Ed. PUF. n°23 ; 190 p.
- Srebnik A., Brenner S.** (2001). Pemphigus vulgaris and stress : a psychological evaluation of 17 cases. Israel, Tel Aviv. *Dermatol. Psychosom*; 2: 191-194.
- Stora J. B.** (1991). *Le stress*. 5ème édition mise à jour : 2002. « Que sais-je ? », Paris : Ed. PUF, 127 p.
- Tamir A., Ophir J., Brenner S.** (1994). Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatology*; 189-210.
- Tausk F.A.** (2001). Stress and the skin. *Arch. Dermatol.*, 137; 78-82.
- Thomas P.** (2001). Aspects pathologiques du stress, de l'adaptation et de l'anxiété. In : Graziani P., Hautekèete M., Rusinek S. et Al. « *Stress, anxiété et trouble de l'adaptation* », Paris : Ed. Masson, 203 p.

- Thomson K.C., Hendrie H.C.** (1972). Environmental stress in primary depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry*; 26: 130-2.
- Thurin J. M. et Baumann N.** (2003). *Stress, pathologies et immunité*. Paris : Ed. Médecine-science, Flammarion, 273 p.
- Thurin J.M.** (2003). Définition et aspects du stress. In : Thurin J.M., Baumann N. (sous la direction de) « *Stress, Pathologies et Immunité* », Paris : Ed. Médecine-science Flammarion, 273 p.
- Tousignant M. et Harris O.** (2001). Evénements de vie et psychiatrie. Apport des études du Life Events and Difficulties Schedule. Paris : Ed. Doin. Hardy-Baylé M.C. et Hardy P. (collection dirigée par) « Références en psychiatrie ». 97 p.
- Tousignant M.** (1992). Les origines sociales et culturelles des troubles psychologiques. Paris : Ed. PUF.
- Tsankov N., Vassileva S., Kamarashev J. et al.** (2000). Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Bulgaria. International journal of dermatology*, 39, 104-108.
- Uhlenhuth E., Balter M.D., Lipman R. J.** (1977). Remembering life events. The origins and course of psychopathological. New York: Ed. Plenum Press; 117-132.
- Van Der Linden M., Ceschi G., D'Argembeau A. et al.** (2003). Approche cognitive et par imagerie cérébrale de la réaction individuelle au stress. . In : Thurin J.M., Baumann N. (sous la direction de) « *Stress, Pathologies et Immunité* », Paris : Ed. Médecine-science Flammarion, 273 p.
- Villemain F.** (1992). Apport de l'immunologie à la psychiatrie. *Encycl. Méd. Chir.*, Paris : Ed. Elsevier, Psychiatrie, 37 040 A 20, 4p.
- Wilder R.L.** (1995). Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 13 : 307-338.
- Winnicott D.** (1962). L'intégration du Moi au cours du développement de l'enfant. In : « *Processus de maturation chez l'enfant* », Paris : Ed. Petite Bibliothèque Payot, 1980, 264 p.
- Wolff H.G., Wolff S.G. et al.** (1950). Basic dimensions within the coronary-prone behavior pattern. *J. Chronic Dis.* ; 22: 781-95.
- Youinou P.** (1994). Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. In : Doutré M.S. « *Immuno-dermatologie* ». Paris : Ed. Ellipse, 382 p.
- Zorilla E.P., Luborsky L., McKay J.R. et al.** (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assay : a meta-analytic review. *Brain Behav. Immun.*, 15: 199-226.

Annexes

QUESTIONNAIRE EVENEMENTS DE VIE

NOM :

Prénom(s) :

Date de Naissance :

Sexe :

Unité :

Date :

Cotuteur :

Le questionnaire suivant est constitué d'une liste d'événements potentiellement traumatisants auxquels vous avez peut-être été confronté au cours de votre existence.

Pour chaque question il vous est demandé de répondre si vous avez ou non été soumis à l'événement cité.

Si tel est le cas, quelle est selon vous l'intensité du retentissement de cet événement sur vous-même ?

(1) - Vous avez été soumis à l'événement mais n'en avez pas gardé le souvenir d'un événement particulièrement traumatisant.

(2) - Vous estimez avoir été marqué par cet événement.

(Vous en gardez un souvenir douloureux, pénible. Cependant, cet événement n'a pas pesé à chaque instant sur le cours de votre existence).

(3) - Vous estimez avoir été bouleversé par cet événement.

(Vous gardez le souvenir d'avoir éprouvé la sensation d'un véritable effondrement lorsque est survenu cet événement. Celui-ci a eu par la suite, selon vous, une influence déterminante sur le cours de votre vie).

(0) - Vous n'avez pas subi l'événement. |

-A- EVENEMENTS SURVENUS AU COURS DE VOTRE ENFANCE

	0	1	2	3
-1- Vous n'avez pas été élevé par vos deux parents :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-a- Vous n'avez pas connu :				
- votre père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- votre mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vos deux parents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Vous avez été :				
- élevé par un seul de vos parents (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- élevé par un autre membre de votre famille (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- placé en nourrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- placé à l'orphelinat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- adopté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Vous avez souvent changé de mode de garde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Motif(s) :				

-2- Vous avez perdu un ou plusieurs de vos proches au cours de votre enfance
(Quel âge aviez-vous ? Quelle était la cause de ce décès ?) :

-a- Décès du père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Décès de la mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Décès d'un collatéral (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- Autre(s) décès (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Age :ans

Cause du décès :

0 1 2 3

-3- Vous avez été confronté à la maladie physique grave d'un ou plusieurs de vos proches au cours de votre enfance : (Laquelle ? Quel âge aviez-vous ?)

-a- Père	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Mère	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Collatéral	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- Autre(s)	(.....)	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(.....)	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(.....)	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-4- Vous avez été confronté à la maladie mentale grave d'un ou plusieurs de vos proches au cours de votre enfance : (Laquelle ? Quel âge aviez-vous ?)

-a- Père	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Mère	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Collatéral	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- Autre(s)	(.....)	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(.....)	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(.....)	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-5- Vous avez été séparé durablement de l'un ou de vos deux parents au cours de votre enfance : (Motif ? Quel âge aviez-vous ?)

-a- Père	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Mère	(.....)	(Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-6- Vous estimez être issu(e) d'un milieu défavorisé :

-a- sur le plan affectif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- sur le plan social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- sur le plan culturel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0 1 2 3

-7- Vos parents étaient divorcés ou séparés : (Age :)

-8- Il régnait une mésentente entre vos parents :

-9- Vous avez subi l'alcoolisme de l'un de vos proches :

-a- Père

-b- Mère

-c- Autre(s) (.....)

(.....)

(.....)

-10- Vous avez été victime de maltraitance de la part de vos proches :

-a- Père

-b- Mère

-c- Autre(s) (.....)

(.....)

(.....)

(Type de sévices : Physiques
 Sexuels
 Psychologiques)

-11- Vous avez été gravement malade dans votre enfance (Nature de l'affection ? Age ?) :

-a- Maladie physique (.....) (Age :)

-b- Maladie mentale (.....) (Age :)

-c- Accident (.....) (Age :)

-12- Vous avez été hospitalisé de manière prolongée (durée :)

Quel âge aviez-vous ?ans.

-13- Vous avez souvent déménagé dans votre enfance :

(Motif :)

0 1 2 3

-14- Vous avez souvent changé d'école dans votre enfance :
(Motif :)

-15- Vous étiez mauvais élève (échec scolaire) :

-16- Vous estimez avoir été traumatisé par un ou plusieurs enseignants (Pourquoi ?) :
(.....)

-17- Vous avez connu un autre événement traumatique en relation avec un proche : (Nature ?
Quel âge aviez-vous ?)

-a- Père :	(.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Mère :	(.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Collatéral :	(.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- Autre :	(.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-18- Vous avez connu un ou plusieurs autres événements traumatiques au cours de votre
enfance : (Nature ? Quel âge aviez-vous ?)

-a- (.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- (.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- (.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- (.....) (Age :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-B- EVENEMENTS SURVENUS AU COURS DE VOTRE VIE
D'ADULTE

CONCERNANT LA VIE CONJUGALE :

	0	1	2	3
-19- Les circonstances de votre mariage étaient « inhabituelles » :				
(Nature :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-20- Vous avez connu des problèmes de couple :				
-a- Difficultés sexuelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Relation(s) extra-conjugale(s)				
- Vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Votre conjoint(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Mésentente conjugale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- Violence du conjoint	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-21- Vous avez été séparé de votre conjoint(e) :				
-a- Séparation imposée par les circonstances	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Nature :)				
-b- Divorce (ou séparation) voulu(e)				
- par vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- par lui (elle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-22- Vous avez perdu prématurément votre conjoint(e) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Quel âge aviez-vous ? ans				
- Quel âge avait-il (elle) ? ans				
- Quelle en était la cause ? 				
[- Est-il resté longtemps malade ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (Durée :)]				
- Vous êtes-vous remarié(e) ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				

0 1 2 3

-28- Vous avez eu des problèmes avec un ou plusieurs de vos enfants mineurs :

- | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -a- Echec scolaire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -b- Délinquance | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -c- Toxicomanie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -d- Peine de prison | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -e- Autres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |

-29- Vous avez eu des problèmes avec un ou plusieurs de vos enfants majeurs :

- | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -a- Chômage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -b- Mécontente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -c- Divorce | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -d- Autres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |

-30- Vous avez été perturbé(e) par :

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -a- Le départ de l'un de vos enfants de la maison | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |
| -b- Le mariage d'un de vos enfants | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age : (lui)ans (vous)ans | | | | |

CONCERNANT LA VIE PROFESSIONNELLE

	0	1	2	3
-31- Vous avez connu des difficultés d'insertion professionnelle (Nature :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-32- Vous avez eu des problèmes relationnels au travail :				
-a- Avec vos supérieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Avec vos collègues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-33- Vous avez perdu votre emploi : (Age :ans)				
-a- Chômage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Licenciement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Faillite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-34- Vous avez dû changer de travail : (Age :ans) (Motif :)				
-a- Même travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Recyclage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-35- Vous avez connu des difficultés en relation avec une promotion professionnelle :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-36- Vous avez connu des difficultés lorsque vous avez pris votre retraite :				
-a- Retraite imposée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Retraite « normale »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-37- Vous avez connu des difficultés en relation avec l'activité professionnelle de votre conjoint(e) :				
-a- Insertion professionnelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-b- Chômage ou licenciement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-c- Promotion / responsabilités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-d- Retraite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-e- Autre (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CONCERNANT LES FINANCES :

- | | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -38- Vous avez connu des difficultés matérielles : | | | | |
| -a- Diminution importante des revenus (> 25%) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -b- Endettement important | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -c- Perte de biens mobiliers et/ou immobiliers | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -d- Victime de vols ou escroquerie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -e- Autre (.....) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CONCERNANT LA SANTE

- 39- Vous avez été victime d'une maladie physique exigeant une hospitalisation ou au moins un mois d'arrêt de travail
- Nature de l'affection : Age de survenue :ans
- 40- Vous avez été victime d'un accident exigeant une hospitalisation ou au moins un mois d'arrêt de travail
- Age de survenue :ans
- 41- Vous avez subi une hospitalisation prolongée
- Motif : Durée : Age de survenue :ans
- 42- Vous avez été victime d'un handicap visuel ou auditif soudain et important
- 43- Vous avez eu des problèmes psychologiques :
- a- Dépression « nerveuse »
- b- Tentative de suicide
- c- « Problèmes » liés à l'alcool
- d- Autres (.....)
- 44- Vous avez été victime d'un viol (abus sexuels ?)

CONCERNANT LA VIE SOCIALE

- | | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -45- Vous avez connu une réduction importante de vos relations sociales : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Motif : | | | | |
| Age :ans | | | | |
| -46- Vous avez souvent déménagé (Motif :)) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -47- Vous avez eu des problèmes de voisinage (Nature :)) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -48- Vous avez perdu un (des) amis très proche(s) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -49- Vous avez dû accueillir un nouvel arrivant dans votre foyer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -50- Vous avez dû émigrer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Motif : | | | | |
| Age :ans | | | | |
| -51- Vous avez fait l'objet de poursuites judiciaires : | | | | |
| -a- Pas de condamnation : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -b- Condamnation sans emprisonnement : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -c- Emprisonnement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CONCERNANT DES FAITS DRAMATIQUES DIVERS

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -52- Vous avez participé à la guerre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -53- Vous avez subi une catastrophe naturelle | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -54- Vous avez subi un sinistre (incendie) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -55- Vous avez participé à des bagarres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -56- Vous avez assisté à la mort de quelqu'un | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CONCERNANT LA FAMILLE PROCHE

-57- Vous avez connu la maladie grave d'un proche

Lien de parenté : Age : (lui) (vous)

-58- Vous avez été confronté à l'accident d'un proche

Lien de parenté : Age : (lui) (vous)

-59- Vous avez été confronté au suicide d'un proche

Lien de parenté : Age : (lui) (vous)

-60- Vous avez été confronté à l'alcoolisme d'un proche

Lien de parenté : Age : (lui) (vous)

-61- Vous avez été confronté à la perte d'un membre de votre proche famille :

-a- Décès du père (âgeans) (vous :ans)

-b- Décès de la mère (âgeans) (vous :ans)

-c- Décès dans la fratrie (âgeans)(vous :ans)

-62- Vous avez connu des difficultés relationnelles avec des membres de votre proche famille

Lien de parenté (.....)

EFEA (Echelle Française d'Evaluation de l'Alexithymie):

EN GENERAL (cochez la réponse dans la colonne de droite)	OUI (1point)	NON (0 point)
1 Vous est-il plus facile de décrire des symptômes physiques que des sentiments?		
2 Avez-vous du mal à utiliser des mots pour décrire vos sentiments ou vos émotions?		
3 Est-ce que vous trouvez que vous manquez d'imagination?		
4 Quand vous êtes face à une situation de conflit, avez-vous tendance à agir immédiatement plutôt que de l'analyser?		
5 Avez-vous souvent des troubles physiques quand vous êtes contrarié(e)?		
6 Durant votre sommeil, est-ce que vous rêvez rarement?		
7 Vous arrive-t-il d'éprouver des sensations corporelles (physiques) que vous ne comprenez pas?		
8 Avez vous tendance à préférer rester seul(e) plutôt que d'entrer en contact avec les autres?		
9 Avez-vous du mal à communiquer avec les autres?		
10 Lorsque vous êtes en colère, est-ce que bien souvent, vous ne savez pas pourquoi vous l'êtes?		

3

4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

- Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente
4 que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
 -
 - 5
 - Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.
6
-

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- Dort comme d'habitude.
0
 -
 - 1
 - Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou
2 agité.
 -
 - 3
 - Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
4
 -
 - 5
 - Moins de deux ou trois heures de sommeil.
6
-

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.

Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- Appétit normal ou augmenté.
0
-
- 1
- Appétit légèrement réduit.
2
-
- 3
- Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
4
-
- 5
- Ne mange que si on le persuade.
6

6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.

Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficultés de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

- 0 Pas de pensée pessimiste.
- 1
- 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- 5
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait là bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- 1

- 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- 3
- 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.
- 5
- 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

FEUILLE DE RECEUIL DE DONNEES CLINIQUES :

NOM : -----

date :

PRENOM : -----

service :

DATE ET LIEU DE NAISSANCE :-----

ADRESSE ACTUELLE :-----

SITUATION FAMILLIALE :

ENFANTS :

PROFESSION ET SCOLARITE :

MODE DE VIE (loisirs, hobby) :

HABITUS (tabac, alcool...) :

ANTECEDANTS PERSONNELS :

MEDICAUX :-----

CHIRURGICAUX :-----

PSYCHIATRIQUES :-----

ANTECEDANTS FAMILIAUX :

TRAITEMENTS ACTUELS :

HOSPITALISATIONS ANTERIEURES :-----

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT

Je soussigné (e), Mme, Mlle, Mr (*Rayer la mention inutile*) :

Nom : Prénom :

Date de naissance : Adresse :

.....
 déclare avoir pris connaissance de la notice d'information et avoir bien compris les bénéfices, risques et déroulement de l'étude qui m'ont été précisés par le Dr Laduguie laurent concernant l'étude ci-dessous mentionnée et à laquelle j'accepte de participer:

étude des relations entre le stress, les événements de vie et une pathologie auto-immune de la peau : le pemphigus vulgaire.

Il m'a été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche, sans que cela ne modifie ma prise en charge médicale. Je pourrai, à tout moment, si je le désire, interrompre ma participation en le signalant au médecin chargé de cette étude, sans encourir la moindre responsabilité et-sans aucun préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués.

Je certifie être actuellement bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

J'ai été informé que le service où se déroule l'étude est titulaire d'un agrément « lieu de recherche sans bénéfice individuel direct ».

Mon consentement ne décharge pas les responsables de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Pour tout complément d'information ou pour signaler la survenue d'un événement éventuellement indésirable, je peux contacter le médecin chargé de l'étude.

J'accepte que les données collectées au cours de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le CHU de Limoges. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche ou qui sont mandatées par le C.H.U. de Limoges et éventuellement par un représentant des autorités de santé ; toutes ces personnes étant soumises au secret professionnel.

J'ai bien noté que mon droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Libertés » (article 40) s'exerce à tout moment auprès du médecin de mon choix.

J'ai reçu copie du présent document, ai été informé (e) qu'une copie serait conservée par l'investigateur, une autre dans le dossier médical et j'y consens.

L'investigateur
 (Médecin chargé de l'étude)

Fait à.....

Le

Pr, Dr :

Signature de l'investigateur

Le (La) patient(e)

Fait à.....

Le

Signature du (de la) patient(e)



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE LIMOGES

HÔPITAL UNIVERSITAIRE DUPUYTREN
2, avenue Martin-Luther-King
87042 LIMOGES CEDEX
Internet : www.chu-limoges.fr
Télécopie 05 55 05 66 67
Tél. 05 55 05 61 23

SERVICE DE DERMATOLOGIE
ET MALADIES A TRANSMISSION SEXUELLE

Pr Jean-Marie BONNETBLANC,
Pr Christophe BEDANE, Chef de Service
Dr Serge BOULINGUEZ,
Dr Agnès SPARSA, Chef de Clinique Assistant

Limoges, le

Consultations spécialisées :

Dermato-allergologie
Chirurgie et cryochirurgie dermatologiques
Laser
Maladies de l'ongle
Photobiologie et photothérapie

Madame, Monsieur,

Attachés :

Dr K. BERNARDEAU
Dr P.-M. DANG-DU
Dr J.-L. DELROUS
Dr J. FAYOL
Dr P. NEGRIER
Dr N. SOUYRI
Dr C. RESTOUEIX

Dans le cadre du suivi de votre maladie bulleuse de la peau, (Pemphigus vulgaire), vous consultez le Service de Dermatologie de Monsieur le Professeur BEDANE, au Centre Hospitalier DUPUYTREN, à Limoges.

En collaboration avec Monsieur le Professeur BEDANE, j'entreprends un travail de thèse recherchant un lien entre les événements de vie, le stress et les pathologies de la peau

Afin de progresser dans la compréhension des mécanismes de déclenchement de votre maladie, et d'appréhender davantage les éventuels retentissements sur votre vie, je souhaite vous rencontrer.

A cet effet, je vous serais très obligé de bien vouloir me contacter pour que nous déterminions ensemble, un horaire de rendez-vous qui vous convienne. Cette rencontre peut également se dérouler à l'occasion d'une consultation avec votre dermatologue.

Je tiens à attirer votre attention sur le fait que votre témoignage et vos réponses à un questionnaire spécialisé est anonyme, permettrait de mieux cerner cette pathologie, dans l'optique d'une meilleure prise en charge.

En espérant une participation favorable de votre part, j'attends votre réponse et reste, naturellement, à votre disposition pour toute information complémentaire que vous souhaiteriez connaître.

Je vous prie de croire à l'expression de ma considération distinguée.

Monsieur LADUGUIE Laurent
Interne de spécialité de médecine
(05.55.43.10.10 poste 22-32
ou 06.25.02.15.10

HUD 76 - 5.000 - 06-03

RECEVUE - Prise de rendez-vous : tél. 05 55 05 64 31
SÉCRÉTARIAT : 05 55 05 66 98
SÉCRÉTARIAT : Pr BONNETBLANC : 05 55 05 67 58
SÉCRÉTARIAT : Pr BEDANE : 05 55 05 64 30

SURVEILLANTE : F. ROULET, poste 56435
SURVEILLANTE-CHEF : M. MENICOT, poste 56440

TÉLÉCOPIE : 05 55 05 64 47

HOSPITALISATION : 05 55 05 64 42
HÔPITAL DE JOUR : 05 55 05 64 28
HÔPITAL DE SEMAINE : 05 55 05 64 29

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
PLAN :	17
INTRODUCTION:	20
PREMIERE PARTIE : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET SITUATION DU SUJET DANS LE CONTEXTE SCIENTIFIQUE ACTUEL.	22
1. LE STRESS	22
1.1 INTRODUCTION	22
1.2 DEFINITION	22
1.3 HISTORIQUE	24
1.4 LES BASES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DU STRESS.....	27
1.4.1 LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE :	27
1.4.2 LA FONCTION CORTICOTROPE :	28
1.4.3 MECANISMES DE REGULATION DE L'AXE CORTICOTROPE :	29
1.4.4 FACTEURS DE VARIATIONS DU STRESS :	29
1.5 CONSEQUENCES PHYSIQUES ET PSYCHIQUES DU STRESS.....	31
1.6 CONCLUSION :	32
2. EVENEMENTS DE VIE STRESSANT	33
2.1 DEFINITION	33
2.2 HISTORIQUE	33
2.3 LA CONCEPTUALISATION DES EVENEMENTS	34
2.4 EVALUATION ET LISTES D'EVENEMENTS DE VIE	34
2.5 CARACTERISTIQUES DE L'EVENEMENT	36
2.6 CARACTERISTIQUE DE L'INDIVIDU FACE A L'EVENEMENT	37
2.7 FACTEURS MODIFIANT L'IMPACT DE L'EVENEMENT	38
2.8 EVENEMENTS DE VIE ET PATHOLOGIES.....	39
2.8.1 PATHOLOGIE SOMATIQUE :	39
2.8.2 PATHOLOGIE PSYCHOSOMATIQUE.....	40
2.8.3 PATHOLOGIE MENTALE.....	41
2.9 CONCLUSION	42
3. RELATIONS ENTRE STRESS ET DERMATOLOGIE.....	43
3.1 RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES : (d'après	43
Consoli, 1997 et Misery, 1996,1997).....	43
3.1.1 L'EPIDERME	43
3.1.2 LE DERME	44
3.1.3 L'HYPODERME.....	44
3.1.4 ANNEXES CUTANEEES	44
3.1.5 VASCULARISATION ET INNERVATION	45
3.1.6 LES EFFECTEURS CUTANES DU STRESS.....	45
3.2 CONSIDERATIONS PSYCHOPATHOLOGIQUES SUR LA PEAU	46
3.3 LA REPONSE CUTANEE AU STRESS (Besné et col, 2003)	47
3.4 STRESS ET PATHOLOGIES CUTANEEES	48
4. RELATIONS ENTRE SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET SYSTEME IMMUNITAIRE	50
4.1 IMMUNOLOGIE, STRESS ET EVENEMENTS DE VIE	50
4.2 CONCEPT D'AUTO-IMMUNITE.....	50
4.2.1 HISTORIQUE	50
4.2.2 AUTO-IMMUNITE PHYSIOLOGIQUE (d'après Dubucquoi, 2000 ; Roitt, 1997 ; Consoli, 1988).....	51

4.2.3	UNE REPOSE IMMUNE CONTROLEE.....	52
4.2.4	L'AUTO-IMMUNITE PATHOLOGIQUE.....	53
4.2.5	AUTO-IMMUNITE ET APPROCHE PSYCHOSOMATIQUE.....	54
4.3	STRESS ET IMMUNITE.....	55
4.3.1	INFLUENCE DU SYSTEME NERVEUX SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	55
4.3.2	INFLUENCE DU SYSTEME IMMUNITAIRE SUR LE SYSTEME NERVEUX : (Dantzer, 1999).....	56
4.3.3	MECANISMES DES EFFETS DU STRESS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	57
4.4	Conclusion.....	58
5.	RELATIONS ENTRE STRESS, EVENEMENTS DE VIE ET PEMPHIGUS VULGAIRE.....	59
5.1	RAPPELS CONCERNANT LE PEMPHIGUS VULGAIRE.....	59
5.1.1	Epidémiologie :	59
5.1.2	Tableau clinique :	60
5.1.3	Evolution, pronostic :	60
5.1.4	Diagnostic :	60
5.1.5	Formes cliniques particulières :	61
5.1.6	Traitement :	62
5.2	REVUE DE LA LITTERATURE	62
6.	CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE	65
	DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES RELATIONS ENTRE UNE PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE CUTANEE : LE PEMPHIGUS VULGAIRE ET SES RAPPORTS AVEC LE STRESS ET LES EVENEMENTS DE VIE.	66
1.	INTRODUCTION	66
2.	CARACTERISTIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	67
2.1	OBJECTIF PRINCIPAL ET HYPOTHESE :	67
2.2	Objectif spécifique et secondaires.....	67
3.	METHODOLOGIE.....	68
3.1	Population	68
3.1.1	Recrutement	68
3.1.2	Critères d'inclusion :	69
3.1.3	Critères d'exclusion :	69
3.2	Déroulement de l'étude	70
3.2.1	Organisation générale :	70
3.2.2	Recueil des données :	70
3.3	Instruments d'évaluation :	71
3.3.1	Echelle d'événement de vie :	71
3.3.2	Echelle d'alexithymie	73
3.3.3	Echelle de dépression :	73
4.	ANALYSE DES DONNEES	74
5.	RESULTATS.....	75
5.1	ECHANTILLON	75
5.2	CARACTERISTIQUES DES SUJETS AYANT COMPLETE L'ETUDE	75
5.2.1	Caractéristiques socio-démographiques :	75
5.2.2	Antécédents.....	76
5.3	FREQUENCE DES EVENEMENTS DE VIE DANS LA POPULATION DE PEMPHIGUS.....	77

5.4 FREQUENCE GLOBALE DES EVENEMENTS STRESSANTS ET COMPARAISON INTERGROUPE	78
5.5 RESULTATS DES ECHELLES DE DEPRESSION ET D'ALEXITHYMIE ...	88
5.6 VIGNETTES CLINIQUES :	90
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	96
CONCLUSION GENERALE	104
BIBLIOGRAPHIE.....	106

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 146.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LADUGUIE L. RELATIONS ENTRE LE STRESS, LES EVENEMENTS DE VIE ET L'AUTO-IMMUNITE. ETUDE D'UNE POPULATION DE DIX PATIENTS PORTEURS D'UN PEMPHIGUS. Thèse Med ; Limoges 2004, 119 p.

RESUME

En 1946, Selye propose le terme de stress pour définir la réaction d'adaptation d'un organisme soumis à des contraintes.

L'apport récent de disciplines nouvelles comme la neuro-psycho-immunologie et la description du système neuro-immuno-cutané, contribuent à asseoir les modèles biologiques d'un continuum somato-psychique, soulignant les liens pressentis par les psychosomaticiens entre peau et psychisme.

Ce travail a pour objet l'étude d'un échantillon de dix patients porteurs d'une dermatose auto-immune chronique, le pemphigus vulgaire. Cette étude descriptive a été menée en utilisant trois outils : une échelle d'événements de vie (EUVIE), une échelle de dépression (MADRS) et une échelle d'alexithymie (l'EFEA).

Les résultats de ce travail indiquent que les sujets porteurs du pemphigus relatent un grand nombre d'événements de vie stressants, nombre comparable à celui des groupes témoin, composés de patients atteints de psoriasis et de dépression. Les événements stressants semblent donc participer à la survenue ou aux récurrences du pemphigus vulgaire.

L'alexithymie ne paraît pas se dégager comme un trait de personnalité chez ces patients, alors que l'incidence de la dépression est importante.

L'intérêt de cette étude originale est d'améliorer la compréhension des mécanismes de survenue d'une maladie auto-immune d'organe, et d'en améliorer la prise en charge par une activité psychiatrique de liaison.

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Mots-clés : stress, événement de vie, immunité, auto-immunité, pemphigus vulgaire, alexithymie, dépression, psoriasis.

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX