

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème : Effet de stress environnemental sur le système immunitaire

Présenté par :

- Mr BOUTABET Noureddine
- Mme ACHIRI Rima

Devant le jury composé de :

Président	: Mr OUMEDDOUR Abdelkader (MCA)	Université de Guelma
Examinatrice	: Mme SANSRI Soraya (MCB)	Université de Guelma
Encadreur	: Mme MAIRIF Samah (MCB)	Université de Guelma

Septembre 2021

Remerciements

*Avant toute chose, nous remercions **Allah**, le tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

Nos remerciements s'adressent particulièrement à notre encadreur

*« **Mme MAIRIF Samah** »*

Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour son encadrement de qualité sa patience, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'elle a consacré à la réalisation de ce travail.

*Nous tenons à remercier « **Dr Oumeddour et Dr Sansri** » pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à nos familles surtout nos très chers parents, qui ont toujours été à nos côtés. Pour leurs prières et leurs encouragements, leur amour inestimable, leurs sacrifices, leur confiance, leur soutien et toutes les valeurs qu'ils ont su nous inculquer.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Avant tout, je remercie 'Dieu'

*De m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce
modeste travail ; que je dédie*

*A mes chers parents source de tendresse, de volonté et de
patience, je vous remercie pour tous ce que vous avez faits
pour moi.*

A mes chères sœurs et ses enfants

SADJID , MALEK , TAIM et FIRAS.

A tous mes très chers amis.

A tous ceux qui me connaissent.

« Noureddine »

Dédicace

Je dédie ce travail à ma Mère, tous ma gratitude
pour sa soutien tout Au long de mes

études

A mes cherssoeursHanène et Abla

A mes chers frères que Dieu les bénéfices

Hassan, Fayssal, Djamel, Hicham, Nabil et ses
enfants Rahmouni, seif et Anas,

A mon marie Adnane qui m'a beaucoup aidé et qui a
toujours été présent

A mes enfant Rilem et Taha

A toute ma famille

À mes amies sans exception, spécialement
Selma, Zeyneb. Et Samra

A tous ceux qui J'aime et qui m'aiment

« Rima »

Sommaire

Table des matières

	Page
Remerciements	
Dédicace	
Sommaire	
Liste des figures et tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
1. Définition	03
2. Les composants de système immunitaire.....	03
2.1. les organes de système immunitaire.....	03
2.1.1. Organes lymphoïdes primaires.....	03
2.1.2. Organes lymphoïdes secondaire.....	04
2.2. Les cellules immunitaires.....	05
2.2.1. Lignée myéloïde.....	05
• Cellules monocytaires	05
• Lignée granulocytaire	05
2.2.2. La lignée lymphoïde	06
• Lymphocytes T.....	06
• Lymphocytes B	07
• Cellules NK « Natural killer ».....	07
2.3. Les substances solubles.....	08
les Immunoglobulines	08
Le complément	09
Les cytokines.....	09
3. Les mécanismes de défense immunitaire	09
3.1. Le système immunitaire inné et adaptatif	09
3.1.1 Le système immunitaire inné.....	11
3.1.2 Le système immunitaire adaptatif.....	11
Chapitre II : Le stress	
1. Concept de stress en biologie	13
1.1. Définition et historique du stress	13
2. Les facteurs de stress	14
3. Différents types de stress	15
3.1. Le stress homotypique	15
3.2. Stress aigu, ou stress occasionnel	15
3.3. Le stress chronique	15
3.4. Eustress	15
4. Les étapes de la réponse au stress	16
• Phase d'alarme	18

• Phase de résistance	18
• Phase d'épuisement	18
5. Les effets du stress sur l'organisme	18
5.1. Effet sur le système cardiovasculaire.....	18
5.2. Effet sur les poumons.....	19
5.3. Effet sur le système digestif	19
5.4. Effet sur le foie.....	19
5.5. Effet sur les reins.....	20
5.6. Effet sur le système reproducteur	20
5.7. Effet sur les fonctions nerveuses	21
5.8. Effet sur le système immunitaire.....	21

Chapitre III : Effet du stress sur le système immunitaire

1. La relation stress-immunité.....	22
2. Le concept de psycho-neuro-immunologie	22
2.1. Cytokines et réponse biologique au stress	23
3.1. Effets de stress sur l'immunité innée	24
3.1.1. Effets de stress sur les cellules NK	25
3.1.2. Effets de stress sur les neutrophiles	26
3.1.3. Effets de stress sur les macrophages.....	26
3.2. Effets de stress sur l'immunité adaptative.....	27
3.3. Conséquences sur la réponse immunitaire secondaire	28
4. Effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire	28
5. Conséquence du stress sur le système immunitaire	29
5.1. Maladies opportunistes	29
5.2. Stress et maladie auto-immune	30
5.3. Stress et cancer	30
5.4. Stress et vieillissement.....	31
5.5. Stress et inflammation	31
5.6. Stress et cicatrisation	32
Conclusion.....	34
Résumé en français	
Résumé en anglais	
Résumé en arabe	
Référence bibliographique	

*Liste des figures et
tableaux*

Liste de figure

N°	Titre	Page
01	Organisation tissulaire du système immunitaire	04
02	Les composants cellulaires du système immunitaire	08
03	Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative	12
04	Médiateurs biologiques des réponses de stress	17
05	Schéma de la réponse au stress par le SNS et l'axe HPA	24
06	Modèle psychoneuroimmunologique de la réponse de stress	25

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Principales fonctions des cellules appartenant au système immunitaire inné.	10

Liste des Abréviations

Liste des Abréviations

ACTH	Adénocorticotropine Hormone
BCR	Récepteur des Cellules B (B cell receptor)
CA	Catécholamine
CMH I	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type I
CMH II	Complexe Majeur d'histocompatibilité de type II
CMP	Cellules issues du Progéniteur Myéloïde
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
CRF	Corticolibérine (Corticotropin-Releasing Factor)
CRH	Corticolibérine (corticotropin-releasing hormone)
FSH	Hormone folliculo-stimulante,
GC	Glucocorticoïde
GH	Hormone de Croissance (growth hormone)
GnRH	Hormone de libération de la LH (Gonadotropin Releasing Hormone)
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal
HTA	Hypertension Artérielle
IGA	Immunoglobulines A
IGF-1	Facteur de croissance 1 analogue à l'insuline

IGM	Immunoglobulines M
IL-(1...6)	Interleukine (1...6)
IL-1b	Interleukine 1 b
LB	Lymphocyte B
LH	Luteinizing hormone
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocyte T
LTC	Lymphocyte T Cytotoxique
MICI	Maladie Inflammatoire Cryptogénétique de l'Intestin
NFκB	Facteur Nucléaire B
NK	Cellules tueuses Naturelles (Natural killer)
NO	Oxyde Nitrique
NPV	Noyau Para-Ventriculaire de l'hypothalamus
OLS	Organes Lymphoïdes Secondaires
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
PNI	Psycho–Neuro- Immunologie
SGA	Syndrome Général d'Adaptation
SI	Système Immunitaire

SNC	Système Nerveux Central
SNS	Système Nerveux Sympathique
T CD8	Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD4 (T cytotoxique)
T3	Triiodotyrosine
T4	Thyroxine
TCD4	Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)
TGF- b	Facteur de croissance transformant b (transforming growth factor-b)
TNFα	Facteur de nécrose tumorale α (Tumor Necrosis Factor α)
TRF	Facteur de libération de la Thyroïdostimuline
TSH	Hormone Stimulatrice de la Thyroïde
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIS	Virus d'Immunodéficience Simien

Introduction

Le système immunitaire (SI) permet de protéger l'organisme contre les agressions physico- chimiques et les agents pathogènes présents dans l'environnement. De manière remarquable, le SI est capable de distinguer des cellules ou molécules du « soi », c'est-à-dire qui sont propres à l'organisme, des cellules ou molécules du « non-soi », c'est-à-dire qui n'appartiennent pas à l'organisme. Cette reconnaissance du soi est permise par la présence de protéines membranaires ou antigènes (Ag) du soi, qui forment une sorte de « carte d'identité » spécifique à l'organisme. Tout agent différent du soi sera reconnu comme étranger et déclenchera l'activation du SI. Le SI est un système très complexe qui fait intervenir différents organes, cellules et molécules qui ne cessent d'interagir ensemble. **(Coralie, 2018).**

Le stress est une notion paradoxalement complexe. En effet, ce terme usité et connu de tous n'est pourtant pas simple à définir. Par abus de langage, on parle parfois du stress comme d'une émotion telle que la peur ou l'anxiété ou pour désigner son origine (facteur de stress). Il s'agit en réalité d'un mécanisme non volontaire d'adaptation de l'organisme suite à la perception d'une menace (réelle ou non) **(Baum et Contrada, 2010).**

Problématique majeure des sociétés modernes, le stress est aujourd'hui au cœur des préoccupations. Selon une étude réalisée en 2017 par l'agence Opinionway **(Opinionway, 2017)**, 88% des français déclarent être sujet au stress. L'origine de ce stress provient majoritairement du travail (36%), puis des problèmes financiers (35%) et personnels (33%).

L'idée que le stress influence le déroulement d'une maladie et puisse même en déclencher la survenue a connu un nouveau regain d'intérêt au cours des quinze dernières années, avec le développement des recherches en psychoneuro-immunologie sur les influences du stress sur l'immunité.

La majorité des personnes interrogées craignent les conséquences sur le long terme de ce stress, notamment au niveau de leur santé. En effet, elles considèrent que le stress peut être source de trouble du sommeil et du comportement et a des répercussions sur la fonction

cardiaque. L'une des conséquences les plus connues et médiatisées du stress est le « burn-out » ou syndrome d'épuisement professionnel. Ce terme, apparu dans les années 70, désigne un état de fatigue extrême, tant physique que psychique, provoqué par un stress chronique au travail. Ce syndrome ne concernait alors que le personnel aidant (aide-soignant, médecin, assistant social). Il est désormais décrit dans toutes les catégories socio-professionnelles. Les autorités publiques débattent d'ailleurs de la nécessité ou non d'inscrire cette pathologie au tableau des maladies professionnelles. ...) (**Anne, M et Claude M, 1993**).

Les influences du stress sur le fonctionnement du système immunitaire apparaissent comme le prix à payer pour un organisme dont le fonctionnement est basé sur la redondance ou, plus exactement, sur l'utilisation des mêmes molécules informatives dans des systèmes régulations. La lutte contre l'infection engage l'organisme dans sa totalité.

Ce travail se distingue par trois chapitres :

- Le premier chapitre consiste à décrire le système immunitaire, ses composants et son fonctionnement.
- Le deuxième chapitre décrit le stress, ses différents stades de développement ainsi que leurs effets sur l'organisme.
- le troisième chapitre explique les effets du stress sur le système immunitaire.

Chapitre I

1. Le système immunitaire

1.1. Définition

Le système immunitaire est un système de défense remarquablement adaptatif qui nous protège des pathogènes aussi variés que les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de microorganismes étrangers. D'un point de vue fonctionnel, la protection immunitaire peut être divisée en deux activités apparentées : la reconnaissance et la réponse. La reconnaissance immunitaire est remarquable par sa capacité à distinguer les composants étrangers de ceux du Soi. En effet, le système immunitaire (SI) est capable de reconnaître des profils moléculaires qui caractérisent des groupes de pathogènes présentant des caractéristiques connues, et de fournir une réponse rapide dirigée contre ces pathogènes. (Bergereau, 2010).

2. Les composants de système immunitaire

2.1. Organes du système immunitaire

2.1.1 Organes lymphoïdes primaires

Les lymphoïdes primaires sont les sites où les lymphocytes se développent et effectuent leur maturation (Owen *et al.*, 2014).

Les organes lymphoïdes primaires assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire, la moelle osseuse et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires chez l'Homme adulte ; la moelle osseuse produit toutes les cellules du système immunitaire et assure la maturation des lymphocytes B ; la maturation des lymphocytes T est assurée par le thymus (Espinosa et Chillet, 2016).

2.1.2. Organes lymphoïdes secondaires (périphériques)

Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative (Mayol, 2018).

Les organes lymphoïdes périphériques (OLS) comprennent les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses de l'intestin, du tractus respiratoire et nasale, du tractus urogénital et d'autres muqueuses (figure 01). Au niveau des OLS les cellules matures et naïfs sont retenus ou la réponse immunitaire acquise débute, mais avant cela l'infection déclenche une réponse immunitaire innée (Janeway et al .,2009).

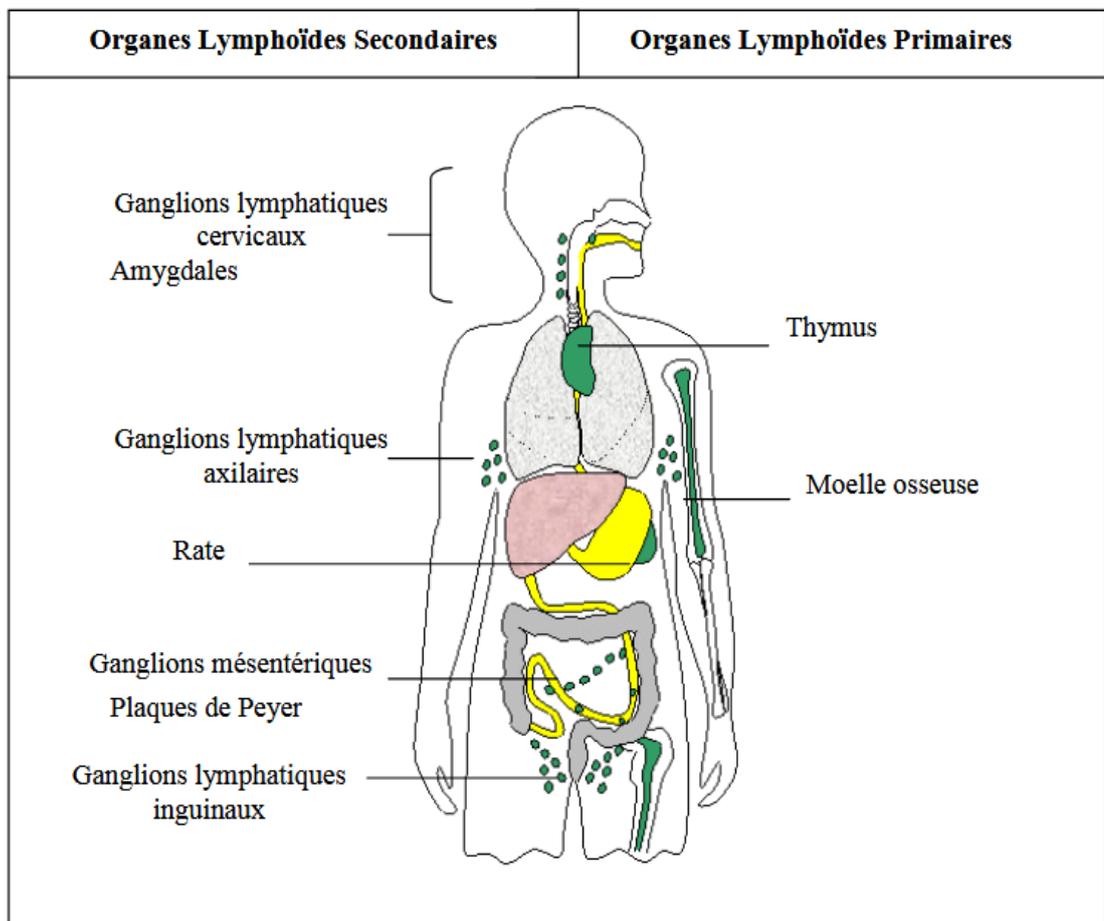


Figure 01 : Organisation tissulaire du système immunitaire (Bergereau, 2010).

2.2. Cellules immunitaires

Le système immunitaire est constitué de cellules différentes, réparties dans tout le corps, chaque catégorie a une fonction spécifique (**parham, 2003**).

Toutes ces cellules dérivent originellement d'un même progéniteur « la cellule souche hématopoïétique » au cours d'un processus appelé hématopoïèse, donnant naissance à des cellules progénitrices lymphoïdes et des cellules progénitrices myéloïde [1].

2.2.1. La lignée myéloïde

Les cellules issues du progéniteur myéloïde (CMP) incluent les globules rouges (érythrocytes, hématies), les plaquettes (thrombocytes) et les cellules phagocytaires qui ont une fonction de cellules présentatrices d'Antigènes professionnelles (CPA).

La phagocytose est partagée entre ; les macrophages (polynucléaires), les macrophages (monocytes sanguins) et les cellules dendritiques (**Owen et al., 2014**).

- **Cellules monocytaires**

Les monocytes ne représentent qu'un faible pourcentage (5% des leucocytes). Quand il pénètre dans un tissu, un monocyte subit des modifications morphologiques et fonctionnelles qui le transforment en une autre cellule, le macrophage (**Parham, 2003**).

- **Lignée granulocytaire**

Concernant les polynucléaires, Il en existe trois catégories :

- **Neutrophiles**

Ils représentent environ 65 % de l'ensemble des leucocytes du sang, et 99 % des granulocytes. Les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains mais migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire, ils se trouvent ainsi sur la première ligne de la défense innée où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide (**Parham, 2003**).

- **Basophiles**

Les basophiles sont des granulocytes non phagocytaires contenant de gros granules remplis de protéine basophile. L'histamine, l'une des protéines les mieux connues des granules des basophiles. (Kuby, 2014).

➤ Eosinophiles

Représentent 2 à 5 % des leucocytes sanguins chez les individus non allergique et en bonne santé. ont habituellement un noyau bilobé et contiennent de nombreux granules cytoplasmiques reconnaissables à leur affinité pour les colorants acides, comme l'éosine.

Bien que cela ne paraisse pas leur fonction principale, ils sont capables de phagocyter et de tuer les micro-organismes ingérés (Male *et al.*, 2007).

2.2.2. Lignée lymphoïde

Les lymphocytes sont des cellules sanguines faisant partie de la famille des leucocytes ou globules blancs. La population sanguine lymphocytaire comprend en moyenne 10-15% de LB, 65-75% de LT et 10-20% de cellules NK (Manda *et al.* 2003; Choi *et al.* 2014), les LB et les LT sont semblables d'un point de vue morphologique mais divergent d'un point de vue moléculaire et fonctionnel.

• • Lymphocytes T

Les lymphocytes T expriment à leur surface un récepteur spécifique aux Ags appelé TCR (pour T cell Receptor), ce qui les différencie des cellules de l'immunité innée. De plus, les LT expriment un certain nombre de protéines membranaires telles que des intégrines, des récepteurs de cytokines, ainsi qu'un certain nombre de cluster de différenciation. Il existe deux grands types de LT, les LT auxiliaire ou helper (LTh) et les LT cytotoxiques (LTc), avec des fonctions différentes dans la réponse immunitaire. Les LTc, expriment à leur surface le cluster CD8. Ils sont impliqués dans l'élimination des cellules infectées par un pathogène et des cellules cancéreuses via la sécrétion de cytokines comme l'interféron gamma (IFN- γ) et le TNF- α (pour Tumor Necrosis Factor). Ils sont également capables de libérer le contenu de leurs granules (comportant la perforine et les granzymes) dans le but d'induire l'apoptose des cellules dangereuses (Andersen *et al.* 2006).

Les LTh expriment à leur surface le cluster de différenciation CD4. Ils vont avoir pour rôle principal d'orchestrer la réponse immunitaire. Il existe trois types principaux de LTh, les Th1, les Th2 et les Th17, avec des phénotypes distincts de sécrétion de cytokines, induisant des caractéristiques fonctionnelles spécifiques pour chacun des types. Les cellules Th1 sécrètent des cytokines comme l'IFN- γ et le TNF- β , qui leur permettent d'être particulièrement efficaces contre les infections intracellulaires (virales et bactériennes) ou pour l'élimination des cellules cancéreuses via l'activation des cellules cytotoxiques LTc et des cellules NK (**Kaiko et al. 2008; Annunziato, Romagnani, et Romagnani 2015**).

- • **Lymphocytes B**

Les lymphocytes B (LB) possèdent à leur surface des récepteurs spécifiques aux antigènes aussi appelés immunoglobulines (Ig). Les Ig peuvent être soit membranaires, alors appelées BCR (pour B cell receptor), soit sécrétées, appelées alors anticorps. Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes qui sont issus de la différenciation de cellules B activées après liaison à un Ag. De plus, les LB expriment à leur surface de nombreuses protéines essentielles à leur bon fonctionnement. Parmi elles se trouve la molécule CD20, présente sur l'ensemble des LB matures. Elle joue un rôle dans la maturation et la prolifération des cellules B (**Lebien et Tedder 2008**).

- • **Cellules NK « Natural killer »**

Sont des cellules lymphoïdes, elle constituant 5% à 10% des lymphocytes dans le sang périphérique chez l'homme (**figure 02**). Ce sont des cellules tueuses très efficaces qui attaquent une grande variété des cellules anormales, y compris certaines cellules tumorales et certaines cellules infectées par des virus (**Kuby, 2014**).

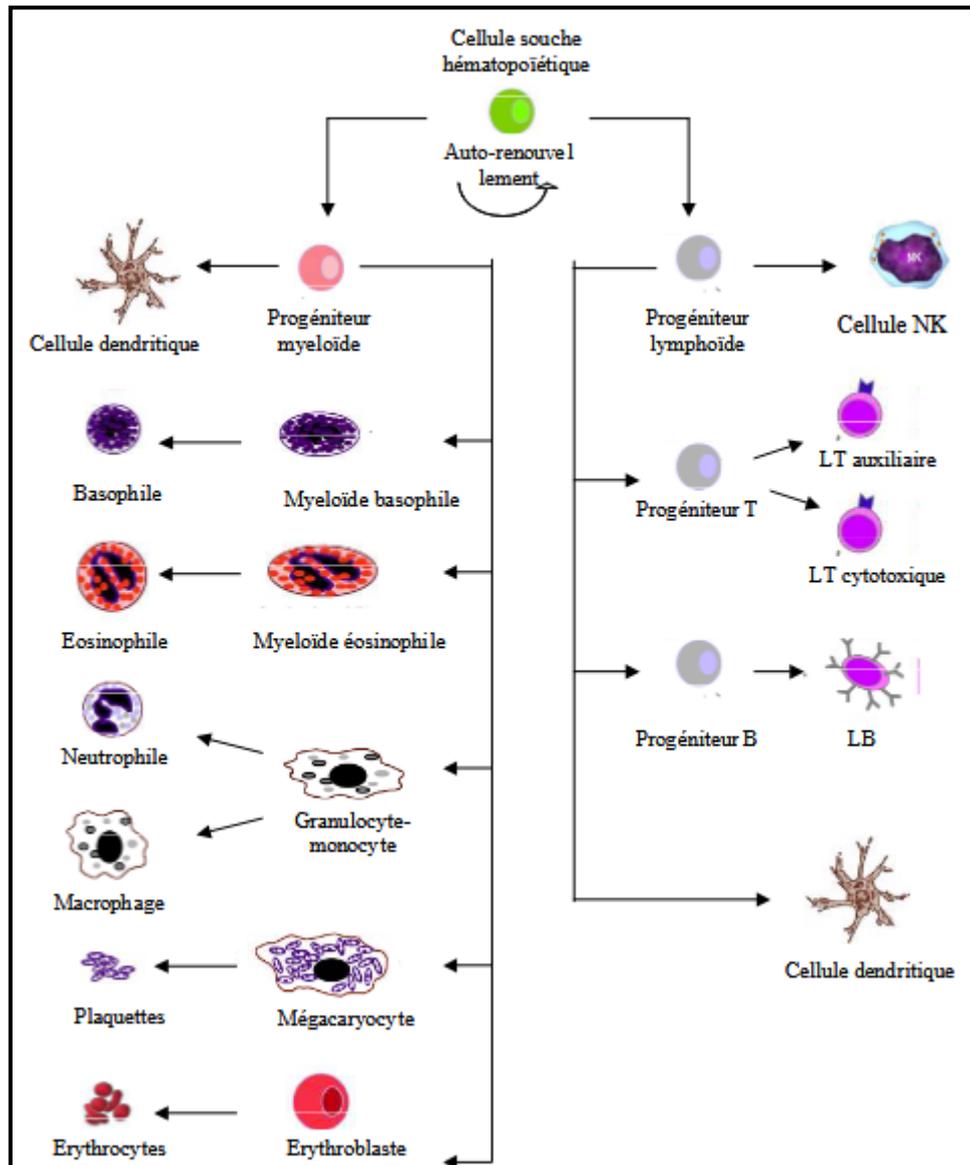


Figure 02: Les composants cellulaires du système immunitaire (Bergereau, 2010).

2.3. Les substances solubles

- **les Immunoglobulines**

Sont des glycoprotéines solubles qui reconnaissent et lient l'antigène présent dans le sérum et les liquides tissulaires. Leur rôle est de contribuer à l'élimination de leur antigène spécifique ou des micro-organismes porteurs de ces antigènes (Male *et al.*, 2007).

Les immunoglobulines sont les récepteurs de l'antigène des cellules B. Elles sont exprimées à la surface de cellules B matures, et produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes, les cellules B en fin de différenciation (Burmester *et al.*, 2000).

- **Le complément**

Le complément comprend en fait plus de 20 protéines sériques différentes, produites par divers types cellulaires comme les hépatocytes, les macrophages et les cellules épithéliales intestinales. Certaines protéines du complément se lient aux immunoglobulines ou à des composants membranaires des cellules, d'autres sont des proenzymes qui, une fois activent, vont cliver d'autres protéines du complément. Après clivage, certains composants du complément forment des fragments possédant la capacité d'activer des cellules, d'augmenter la perméabilité vasculaire ou encore d'opsoniser les bactéries (**Male et al., 2012**).

- **Les cytokines**

Comportent les interleukines, les chimiokines et les interférons (**Bourillon et al., 2013**).

Les cytokines, produites par les leucocytes et dans certains cas par d'autres types cellulaires, sont des éléments très importants dans le contrôle de la réponse immune. Elles modulent la différenciation et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'activation des lymphocytes et des phagocytes. Elles contrôlent la balance entre les réponses humorales et cellulaires. D'autres cytokines peuvent intervenir dans l'inflammation ou encore avoir une fonction de cytotoxines (**Male, 2005**).

3 -Les mécanismes de défense immunitaire

3.1- Le système immunitaire inné et adaptatif

Le mécanisme de défense non spécifique, ou inné, est un mécanisme commun à l'ensemble du règne animal alors que le mécanisme de défense spécifique, ou adaptatif, est apparu exclusivement chez les gnathostomes (les vertébrés à mâchoire). Ces deux systèmes agissent en synergie pour neutraliser au mieux le pathogène entrant dans l'organisme. Ainsi, lors de la détection d'un agent pathogène, différents acteurs de la réponse immunitaire vont se mettre en place. Dans un premier temps vont intervenir les acteurs du

SI inné et SI l'immunité innée n'a pas suffi, ce seront les acteurs du SI adaptatif qui interviendront dans un second temps (**Topham et Hewitt, 2009**).

Tableau 01: Principales fonctions des cellules appartenant au système immunitaire inné.
(**Topham et Hewitt, 2009 ; Geissmann et al., 2010**).

Cellules	Fonctions
Mastocyte	-Reconnaissance de molécules associées aux pathogènes (PAMPs). - Possède des granules contenant des médiateurs chimiques comme l'histamine impliqué dans la vasodilatation des vaisseaux sanguins facilitant l'arrivée d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection.
Monocyte/Macrophage	-Le macrophage est la forme tissulaire du monocyte -Reconnaissance de molécules associées aux pathogènes (PAMPs) - Phagocyte les pathogènes ou cellules infectées - Stimule les autres cellules du système immunitaire inné.
Polynucléaire neutrophile	-Reconnaissance molécules associées aux pathogènes (PAMPs). - Phagocyte les pathogènes.
Cellule dendritique	-Reconnaissance de molécules associées aux pathogènes (PAMPs) - Phagocyte les pathogènes. - Présente des peptides antigéniques à sa surface et migre vers les organes lymphoïdes secondaires pour activer la réponse immunitaire adaptative.
Cellule tueuse naturelle « Natural killer » Ou (NK).	-Reconnaissance des complexes majeurs d'histocompatibilité de type I (CMHI) modifiés à la surface des cellules infectées ou cancéreuses. - Pouvoir cytotoxique via la sécrétion de protéines, comme la perforine, provoquant des altérations de la membrane cellulaire.

3.1.1- Le système immunitaire inné

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Il agit de manière immédiate et non spécifique en réponse aux agressions (**Turvey et Broide, 2010**).

Cette première ligne de défense, très efficace, empêche la plupart des infections de se propager et permet ainsi d'éliminer l'agent infectieux dans les quelques heures qui suivent sa rencontre avec l'organisme (**figure 03**).

De prime abord, le système immunitaire utilise ses barrières physiques. En effet, le premier obstacle rencontré par les pathogènes sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte. C'est l'exemple de la peau et de la surface des muqueuses qui constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes. L'acidité de l'estomac et de la transpiration empêche également le développement des organismes incapables de se développer dans des conditions acides. Les enzymes, comme le lysozyme, qui sont présentes dans les larmes peuvent également contribuer à cette défense en altérant la paroi cellulaire de certaines bactéries (**Bergereau, 2010**).

3.1.2- Le système immunitaire adaptatif

Cependant, il arrive que l'immunité innée ne soit pas suffisante et que le pathogène parvienne à échapper à cette première ligne de défense. Ainsi, afin de reconnaître et d'éliminer cette fois-ci sélectivement les pathogènes, il existe une seconde forme d'immunité, connue sous le nom d'immunité adaptative, dépendante de l'immunité innée, qui se met en place quelques jours après l'infection initiale. Cette réponse constitue une seconde ligne de défense qui permet d'éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse (**figure 03**).

Cette réponse adaptative nécessite la communication entre deux populations cellulaires : les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les lymphocytes sont l'un des nombreux types de cellules blanches du sang produites dans la moelle osseuse par le processus de l'hématopoïèse et jouant un rôle important dans cette immunité. Ces lymphocytes quittent la moelle osseuse, circulent dans le sang et les vaisseaux lymphatiques et résident dans différents organes lymphoïdes. Parce qu'ils produisent et exposent à la surface de leur membrane des récepteurs qui fixent l'antigène, les

lymphocytes portent les attributs spécifiquement immunologiques de spécificité, de diversité, de mémoire et de reconnaissance du Soi et du non Soi. Deux populations de lymphocytes coexistent dans l'organisme : les lymphocytes B (LB), sécréteurs d'anticorps, conduisant à une immunité humorale et les lymphocytes T (LT), schématiquement divisés en cellules auxiliaires et en cellules cytotoxiques, conduisant à une immunité cellulaire. Les cellules présentatrices d'antigènes, quant à elles, sont en charge de capturer l'antigène et de le présenter aux lymphocytes afin d'initier cette réponse adaptative. (Bergereau, 2010).

Ensuite les cellules effectrices et les anticorps produits quittent les organes lymphoïdes vers le site infectieux où, par leurs action coopérées servent à détruire les cellules infectées et éliminer les pathogènes neutralisés par les immunoglobulines en activant le système du complément et par la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (Mathieu *et al.*, 2009).

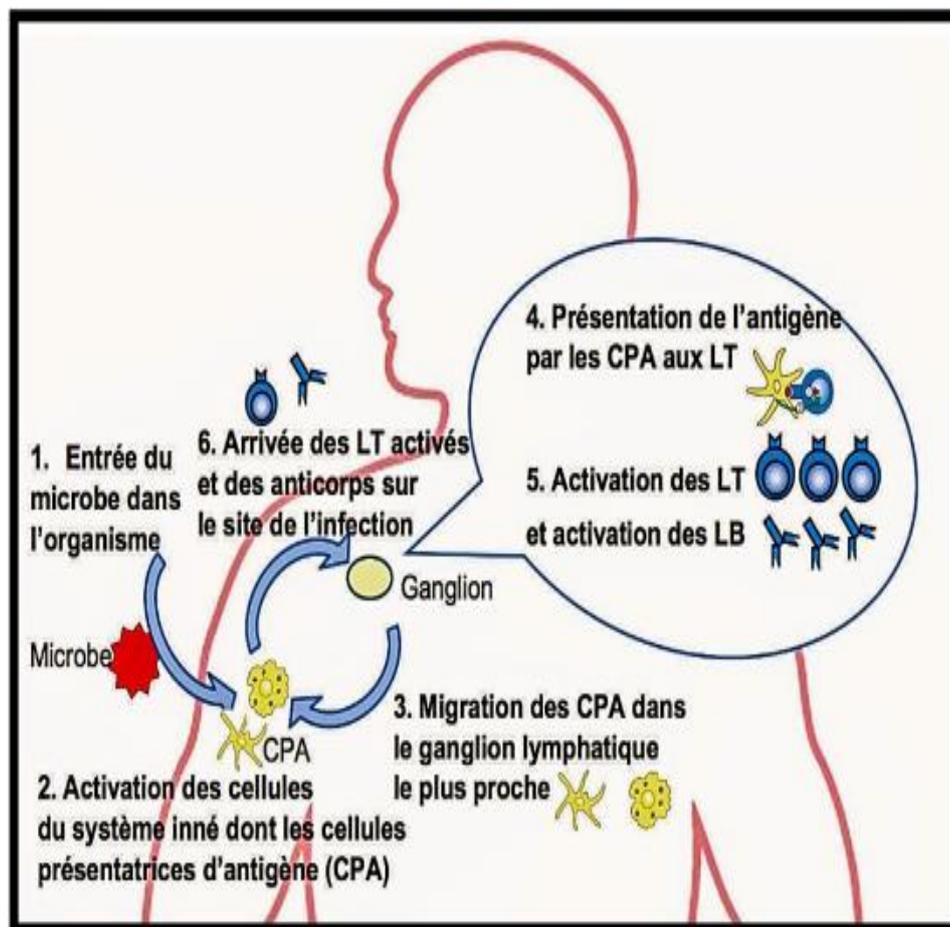


Figure 03: Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative (Mathieu *et al.*, 2009).

Chapitre II

1. Concept de stress en biologie

Le stress est souvent rendu responsable de nombreux problèmes physiques ou psychologiques. Chacun d'entre nous a déjà vécu l'expérience du stress et a pu noter son impact sur la mémoire. (**Aurélié, 2002**).

Suite à un évènement stressant, tel que la détection d'un prédateur, le système nerveux central d'un mammifère s'active rapidement pour répondre physiquement au danger. Plus spécifiquement, lorsqu'un animal détecte un danger, un stimulus sensoriel active l'hypothalamus qui produit des facteurs d'activation de l'hypophyse qui sécrète alors l'Adénocorticotrophine hormone (ACTH), une hormone agissant sur les glandes surrénales. Ce sont ces dernières qui sécrètent les glucocorticoïdes dans le sang, communément appelés hormones de stress. (**Gilles et Dominique, 2016**).

1.1. Définition et historique du stress

Le stress, terme anglais venant de l'ancien français de stresse, correspond à l'ensemble des réponses d'un organisme lorsqu'il est soumis à des pressions ou des contraintes venant de son environnement. (**Fanny, 2014**).

En d'autres termes, le stress n'apparaît que si l'animal perçoit un danger ou un inconfort. Ainsi, les conditions de logement, des changements d'environnement physique ou social ou des événements ponctuels aversifs survenant dans la vie d'un animal sont autant de facteurs de stress pouvant moduler son activité neuroendocrinienne et de cette façon affecter son système immunitaire (**Merlot, 2004**).

La notion de « stress » vient du latin « stringere » qui signifie « rendre raide » « serrer » « presser ». Au 14^{ème} siècle, un auteur anglais (**R Mannyng**) parle déjà du stress. Ce n'est pourtant qu'en 1936 que le professeur (**Selye. H**) de Montréal, en s'inscrivant dans la lignée de grands physiologistes comme (**C. Bernard ou W. Cannon**), diffusa ses premières observations sur la réaction d'alarme. Un peu plus tard, en 1948, il exposa le syndrome général d'adaptation avec ses aspects biochimiques et son mécanisme endocrinien. Les psychologues furent pratiquement les seuls à s'intéresser à ces travaux jusqu'à ce que les progrès réalisés dans les domaines de la neuroendocrinologie et de

l'immunologie permettent de décrire l'état de stress en termes physiologiques et d'aborder ses mécanismes de façon expérimentale. (**Gordana, 2009**).

2. Les facteurs de stress

Ces facteurs peuvent se subdiviser en deux catégories : les stimuli cognitifs et les stimuli non cognitifs.

-Les stimuli cognitifs : sont perceptibles par les organes des sens/ le cerveau. Ils sont de nature psychologique (période d'examen, divorce, veuvage, rupture sentimentale, décès, maladie, licenciement, déménagement) ou environnementale (chaud/froid, agents toxiques, radicaux libres, allergènes ...). En 1967, (**Holmes et Rahe**) établissent une échelle des facteurs de stress psychologiques où les évènements de vie (**Gordana, 2009**).

-Le concept de stimuli non cognitifs : fut exposé en 1984 par Blalock, et a déjà été brièvement évoqué précédemment. Partant du principe que les cellules immunitaires secrètent le même type de molécules que le système endocrinien et répondent à des messagers communs, Blalock propose que le SI fonctionne comme un organe sensoriel réagissant à des facteurs de stress non reconnus par le système nerveux central(SNC) ou non perçus par les organes des sens « classiques » : il pourrait s'agir d'infections par des virus, des bactéries, de tumeurs, de lésions tissulaires, de dérèglements hormonaux... (**Blalock, 1984**).

Il existerait ainsi un axe lymphe-corticotrope dans lequel les cellules immunitaires jouant les rôles d'organe sensoriel à divers stimuli stressant, permettraient le déclenchement d'une réponse au stress (**Gordana, 2009**).

3. Différents types de stress

3.1. Le stress homotypique

Correspondant à un facteur de stress répété toujours de même nature, du stress hétérotypique qui est une combinaison de différents facteurs. Lors de la première rencontre d'un stress homotypique, la réponse de l'axe HPA est maximale puis elle va rapidement et

durablement diminuer. Cette désensibilisation, souvent assimilée à une habitude de l'individu à la situation de stress, va se caractériser par une diminution de la libération d'ACTH dans le sang et un retour plus rapide des glucocorticoïdes à leur niveau plasmatique basal. En revanche, le contact avec un stress hétérotypique va renforcer l'intensité de la réponse qui peut perdurer. Ainsi, lorsque des rats sont soumis à un protocole de stress variés et imprévisibles, l'habitude ne s'établit pas. (**Gaignier, 2014**).

3.2. Stress aigu, ou stress occasionnel

Ce type de stress découle d'événements ou de situations spécifiques pour lesquelles l'individu va ressentir une perte de contrôle et qui impliquent des éléments d'imprévisibilité et de nouveauté. Le stress aigu n'est pas nécessairement délétère, puisqu'il stimule la sécrétion d'hormones qui aident à gérer la situation et à rétablir l'homéostasie de l'organisme (**Gaignier, 2014**).

3.3. Le stress chronique

Venant de l'exposition prolongée et/ou répétée à un ou plusieurs facteurs stressants, est récurrent, plutôt de faible intensité et dont les conséquences sur l'organisme sont de plus grande ampleur et de plus longue durée que celles observées lors d'un stress aigu. Il peut aboutir au stade d'épuisement si l'organisme ne parvient pas à se rééquilibrer. Ses conséquences font donc l'objet de nombreuses études autant chez l'humain que chez les animaux d'élevage ou de laboratoire. Les stress chroniques affectent notamment le système immunitaire, ce qui peut mener au développement de pathologies graves, notamment des pathologies infectieuses ou tumorales. (**Gaignier, 2014**).

3.4. Eustress

Désigne le « bon » stress qui provient des effets physiques et psychologiques des circonstances positives, et dont les résultats sont normalement bénéfiques. On associe l'eustress à la motivation, à l'épanouissement, et à l'amélioration d'une performance quelconque, l'eustress se manifeste notamment lorsqu'on joue à un sport, lors de terminer un projet amusant, lorsqu'on surmonte un défi. On le ressent aussi sur une montagne russe ou lorsqu'on écoute un film horreur. Toutes ces activités nous exigent un certain effort

physique ou mental, mais ils provoquent en même temps une excitation qui peut accentuer la motivation et la créativité [2].

4. Les étapes de la réponse au stress

Les réponses aux facteurs de stress ou environnementaux menaçants, mettent en œuvre des mécanismes d'adaptation centraux et périphériques, qui sont coordonnés par le processus du stress dans le système nerveux central : SNC (cible de la perception du stress), et par ses composants périphériques : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), le système nerveux autonome (**figure 04**).

Les principales voies impliquées dans les effets du stress sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale, correspondent à l'activation directe de l'axe corticotrope (CRH, ACTH) avec la libération de glucocorticoïdes, mais également une activation du système sympathique périphérique (**figure 04**). En plus de la libération du Corticotropin-releasing Factor (CRH), de l'adrénaline et de la noradrénaline, certains médiateurs périphériques sécrétés (les enképhalines, les endomorphines, la substance P et le neuropeptide Y) pendant le stress affectent aussi la réponse immunitaire (**Bousta-Er, 2001**).

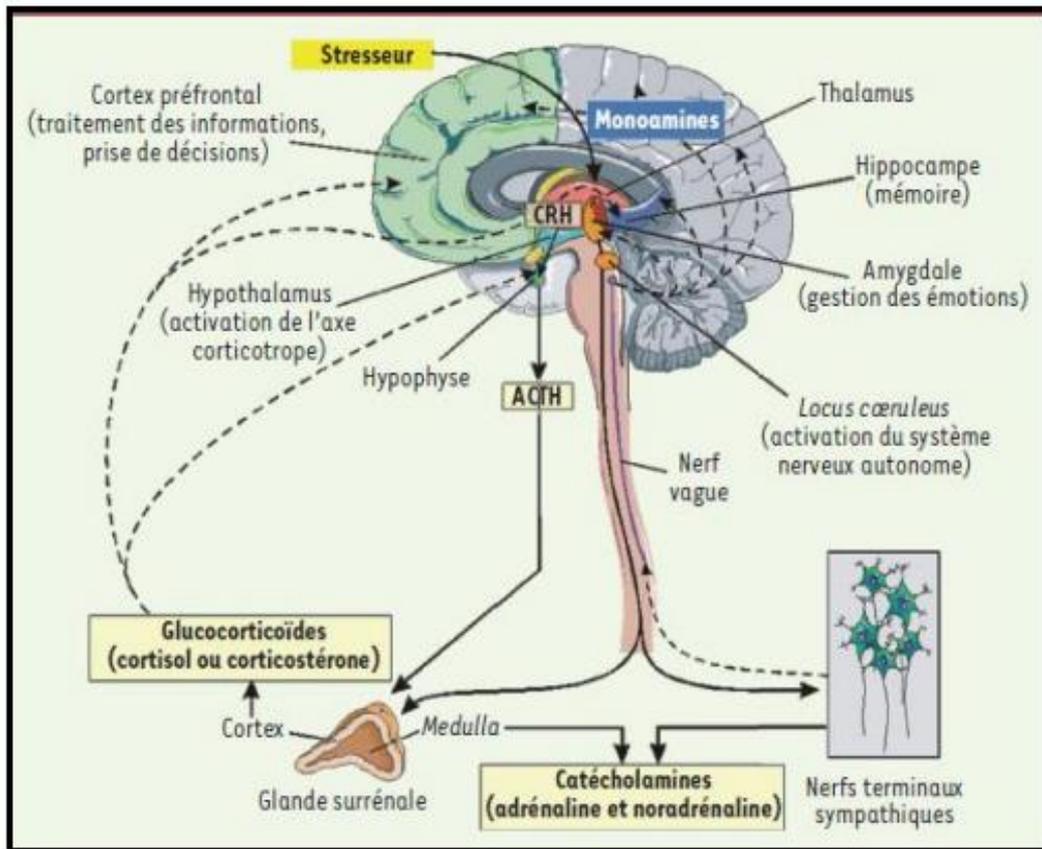


Figure 04 : Médiateurs biologiques des réponses de stress
(Moisan et Le Moal, 2012).

Selye (1956) a élaboré un modèle théorique le « Syndrome Général d'Adaptation » (SGA) qui précise qu'à la suite d'un stress, l'organisme a pour objectif de rétablir l'homéostasie. Il a pu montrer que lorsque l'équilibre homéostatique est perturbé par une demande environnementale, l'organisme réagit toujours par une double réponse. La première est spécifique et correspond à une réponse propre aux demandes environnementales, tandis que la deuxième est non spécifique car elle est identique en toutes situations. Cette dernière est une réponse innée et stéréotypée qui se déclenche d'elle-même dès que l'homéostasie est perturbée. Ainsi peu importe que l'agent stressant soit d'origine physique ou psychique, interne ou externe, objectif ou subjectif, plaisant ou déplaisant, la réponse non spécifique, physiologique, humorale et endocrinienne, sera toujours la même (**Célérier, 2002**).

Le Syndrome Général d'Adaptation (SGA) comprend trois phases :

- **Phase d'alarme**

La phase d'alarme, également appelée phase de choc, qui peut durer de quelques minutes à 24 heures. Lors d'une exposition soudaine à un choc, l'organisme va tout faire pour s'adapter à la situation et met en place des phénomènes généraux non spécifiques. ce type de stress provoque une réaction immédiate (une dizaine de secondes) du SNS, et une réaction différée (une dizaine de minutes) de type neuroendocrinien. Les modifications biologiques observées (augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, redistribution du sang vers les muscles, stimulation de la glycolyse, de la gluconéogenèse et de la lipolyse...) Sont principalement liées à la libération des CA (Galinowski et Lôo, 2003).

- **Phase de résistance**

Au cours de laquelle l'organisme tente de s'adapter à la situation pour rétablir l'homéostasie. La résistance vis-à-vis de l'agent stressant impliqué s'accroît, mais en même temps l'organisme devient plus sensible à l'influence d'autres agents stressants. cette phase d'adaptation fait intervenir l'axe HPA, activé à partir du NPV (Jaksimovic, 2009).

- **Phase d'épuisement**

Si le stress persiste, l'organisme s'épuise à force de fonctionner à plein régime. La colère, la dépression ou le sentiment d'impuissance apparaissent. Le corps ne peut plus compenser les dépenses énergétiques, les défenses immunitaires faiblissent et fragilisent l'individu face aux attaques extérieures. Les mécanismes de défense active arrivent à saturation ce qui peut conduire au développement de maladies (ulcères, maladies cardiovasculaires, HTA, asthme, troubles gastro-intestinaux...) voire même dans certains cas extrêmes à la mort (Jaksimovic, 2009).

5. Les effets du stress sur l'organisme

5.1. Effet sur le système cardiovasculaire

Comme énoncé précédemment, le système nerveux sympathique a un effet stimulateur sur la fonction cardiaque. En effet, il exerce une action chronotrope et inotrope positive (Baum et Contrada, 2010), Suite à un stress aigu, une tachycardie et une

hypertension artérielle est généralement observée. À long terme, le stress est alors un facteur de risque de cardiopathie (**Dimsdale, 2008**).

Les individus exposés au stress chronique ont des difficultés de régulation de leur pression artérielle (délai anormalement long avant un retour à une pression artérielle normale, l'hypertension au long terme induit des remaniements anatomiques comme l'hypertrophie ventriculaire gauche (**Devereux et al, 1983**), ou la rigidité vasculaire (**Yeragani et al, 2006**).

5.2. Effet sur les poumons

Le rythme respiratoire est accentué sous l'effet du stress dans le but d'apporter plus d'oxygène aux muscles en action. Certains troubles respiratoires peuvent alors être accentués. C'est le cas notamment de la condition des asthmatiques. On peut aussi assister à des problèmes d'hyperventilation et d'étourdissements (**Younes Souraya, 2015**)

5.3. Effet sur le système digestif

- **Chez l'animal**

Des études ont montré que les souris stressées par contention et immergées dans l'eau à 25°C pendant 18 heures, développent le maximum de lésions de la muqueuse gastrique. Cette étude a montré que le sexe n'intervient pas dans l'apparition des lésions chez les animaux stressés. Une autre étude antérieure a montré, chez le cobaye, que l'immobilisation engendre des lésions de la muqueuse gastrique, dues à une dégranulation des mastocytes de la muqueuse gastrique, alors que la teneur en acides gastriques n'a pas été modifiée lors du stress. Une autre étude a montré que l'altération de la muqueuse gastrique est maximale chez les animaux stressés durant 2 heures, et que la surrénalectomie (ablation chirurgicale des glandes surrénales) renforce les effets ulcérogéniques du stress sur la muqueuse gastrique, mais n'affecte pas la production des prostaglandines (**Bousta-Er, 2001**).

L'expérimentation animale a permis d'approcher les mécanismes des effets moteurs gastriques et coliques au cours d'un stress aigu. Ils impliquent l'action centrale du CRF agissant par l'intermédiaire de deux types de récepteurs, l'étiopathogénie des MICI (les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin) est multifactorielle impliquant des facteurs immunologiques, génétiques, infectieux ou environnementaux. Des

travaux récents ont apporté de solides arguments en faveur de l'existence d'une relation entre stress et évolution des MICI. Parallèlement, un effet pro-inflammatoire du stress au niveau du tube digestif a été démontré, impliquant les lymphocytes T CD4+. Le stress pourrait non seulement jouer un rôle dans le déclenchement d'une poussée de MICI mais également dans l'apparition de la maladie (Algava *et al.*, 2011).

- **Chez l'homme :**

Des travaux ont montré que « le stress réanimatoire » est à l'origine des lésions gastroduodénales hémorragiques dites de stress dont le pronostic est plus sévère que les hémorragies ulcéreuses ayant nécessité l'admission à l'hôpital. Ce type de lésions est différent des ulcères peptiques (Bousta-Er, 2001).

La lésion gastro-duodénale du stress comme une lésion érosive ou ulcérée de la muqueuse, plus souvent gastrique que duodénale. Ces lésions apparaissent chaque fois qu'il existe un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de protection de la muqueuse gastrique. Ces lésions sont situées pour 70% des cas, au niveau de l'estomac et 20% au niveau du duodénum ; ces ulcères sont le plus souvent fongiques et multiples (Bousta-Er, 2001).

5.4. Effet sur le foie

Le stress provoque une production importante de cortisol hormone du stress, par la glande cortico-surrénale. Cela a des conséquences sur foie, qui en réaction produit du glucose dont l'organisme n'a pas physiologiquement besoin [3].

5.5. Effet sur les reins

La libération des corticoïdes activées par le stress, agit sur le rein et peut perturber l'équilibre hydrominéral de l'organisme dont la conséquence la plus visible est l'œdème celui-ci pourrait comprimer le tendon ou les structures voisines, comme les nerfs par exemple ce phénomène est appelé le syndrome canalaire [4].

5.6. Effet sur le système reproducteur

En cas de stress chronique, la libération des hormones sexuelles (Follicle Stimulating Hormone - FSH, Luteinizing hormone– LH, testostérone) est inhibée par les glucocorticoïdes, des troubles de la reproduction sont alors observés, se manifestant par une diminution des comportements sexuels et du taux de fertilité (**Dobson et Smith, 2000**).

Il a été également montré chez les taureaux que l'injection de dexaméthasone (glucocorticoïdes de synthèse) provoque une baisse rapide de la LH et plus tardive de la testostérone (**Thibier et Rolland, 1976**).

De même chez la femme, une baisse de sécrétion de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) et de la fréquence pulsatile de LH sont observés consécutivement à l'administration de glucocorticoïdes (**Saketos et al., 1993**).

Un risque accru d'avortement spontané est également constatée chez les femmes soumises au stress (**Mulder et al., 2002**).

5.7. Effet sur les fonctions nerveuses

Le stress dérègle le bon fonctionnement du système nerveux. Il accentue les états d'anxiété, d'angoisse et de dépression, de même que les attaques de panique. Il favorise l'insomnie. Il trouble le sommeil en accentuant les cauchemars. Il provoque des maux de tête. Il nuit à la capacité de relaxer convenablement. Il engendre des tensions musculaires, notamment à la région du cou et du trapèze. Il peut conduire aux abus d'alcool et de drogues (**Jean Rivolier, 1989**).

5.8. Effet sur le système immunitaire

Le stress affaiblit le système immunitaire, par l'action des hormones corticosurrénales et parce que l'organisme n'est pas en mesure d'y consacrer toute l'énergie nécessaire. Celui-ci devient ainsi plus sensible aux rhumes, aux gripes et à l'ensemble des maladies infectieuses. Les troubles viraux, comme l'herpès, peuvent aussi se manifester plus fréquemment. De plus, des réactions allergiques peuvent également être provoquées. On a constaté que les malades les moins stressés supprimaient quatre fois plus de virus que les autres [5].

Chapitre III

1. La relation stress-immunité

La CRH est également un médiateur clé des interrelations stress / immunité, Le stress apparaît capable d'augmenter le nombre de leucocytes, tout en diminuant celui des lymphocytes B, des lymphocytes T (CD4+) et des cellules NK ; il accroît le taux des IgM sériques et diminue celui des IgA salivaires, tout en augmentant celui des anticorps spécifiques contre le virus Epstein-Barr et le virus Herpès, et il diminue la prolifération des lymphocytes (**Vuitton et al., 1999**).

Le stress active le système nerveux central qui active, à son tour, la production de cytokines, médiateurs de l'immunité et de l'inflammation. Par ailleurs, la synthèse des cytokines module la libération de CRH. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), d'autres sont anti-inflammatoires (IL4, IL-10 et IL-14) [6].

Les cytokines périphériques parviennent au cerveau par l'intermédiaire des régions où la barrière hémato-encéphalique est perméable. Elles sont également capables d'activer des fibres afférentes du nerf vague (X), par l'intermédiaire de l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α . de nombreux travaux témoignent de l'implication des cytokines pro-inflammatoires dans la neuro-dégénérescence (**Scantamburlo et al., 2009**).

Ces cytokines pourraient aussi contribuer aux symptômes d'insomnie et de fatigue. On observe classiquement que le stress prolonge la durée d'une maladie infectieuse et lui donne une plus grande sévérité (**Kudielka et Wüst, 2010**).

2. Le concept de psycho-neuro-immunologie

La psycho-neuro-immunologie (PNI) postule que des interrelations existent sur le plan psychologique, neurologique, immunologique et endocrinien. Elle étudie notamment l'impact de la psyché sur le système immunitaire et indirectement son impact sur le développement des maladies (**Consoli, 1996**).

De nombreuses recherches attestent d'une communication bidirectionnelle entre le système nerveux et le système immunitaire, soit directement, soit via une voie de régulation neuroendocrinienne, différents modèles ont été décrits, permettant de rendre

compte des mécanismes psychopathologiques sous-jacents à la dépression. On distingue les modèles neuroendocrinien et cytokinergique qui diffèrent quant à la place vouée à l'axe corticotrope et à la réponse immune. Néanmoins la confrontation avec les données de la littérature ne confirme pas toujours les modèles issus de la PNA. Les résultats des études sont souvent contradictoires, parmi ceux-ci, les plus souvent retrouvés sont une augmentation des cytokines pro-inflammatoires qui pourraient interagir avec le système sérotoninergiques, une altération de l'activité lymphocytaire chez les sujets déprimés âgés et une activation de l'axe corticotrope. Les limites de la PNI sont en grande partie liées à la multitude et l'hétérogénéité des paramètres biologiques qui interviennent dans les boucles de régulations neuro-immunitaires, aux étapes limitantes de la psychiatrie biologique et à l'incapacité de pouvoir inférer à partir de prélèvement périphérique de l'état de système immunitaire (**Guilbaud *et al.*, 2002**).

2.1. Cytokines et réponse biologique au stress au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Les cytokines, polypeptides médiateurs de l'immunité et de l'inflammation, participent à des fonctions biologiques très diverses dans plusieurs systèmes, dont le SNC. La présence de cytokines inflammatoires dans le cerveau a été initialement attribuée à une synthèse exclusive par les cellules myélo-monocytaires infiltrantes, puisque les cellules nerveuses n'étaient pas supposées produire et utiliser ces molécules. Puis des études sur des cellules en culture ont montré une capacité de synthèse du TNF α par les cellules gliales, les astrocytes et surtout par la microglie (**Jacque et Thurin, 2002**).

Lorsqu'un stress est perçu par le cerveau, la réaction d'alerte entraîne en quelques secondes la libération de catécholamines par les glandes surrénales. Puis l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) s'active lors de la phase de résistance et l'hypothalamus va répondre au stress en sécrétant l'hormone corticolibérine ou cortico-releasing (CRH). Celle-ci va ensuite se fixer sur ses récepteurs au niveau de l'hypophyse qui va alors libérer l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) qui va à son tour activer la sécrétion de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Ceux-ci vont agir sur les organes et cellules cibles tout en relayant et amplifiant l'action des catécholamines. Les glucocorticoïdes vont également agir sur le système nerveux central et les glandes surrénales pour modérer l'activation de l'axe HPA par rétrocontrôle négatif (**figure 05**).

Les taux d'hormones et de neurotransmetteurs reviendront à leur niveau basal si le stress ne perdure pas (Gaignier, 2014).

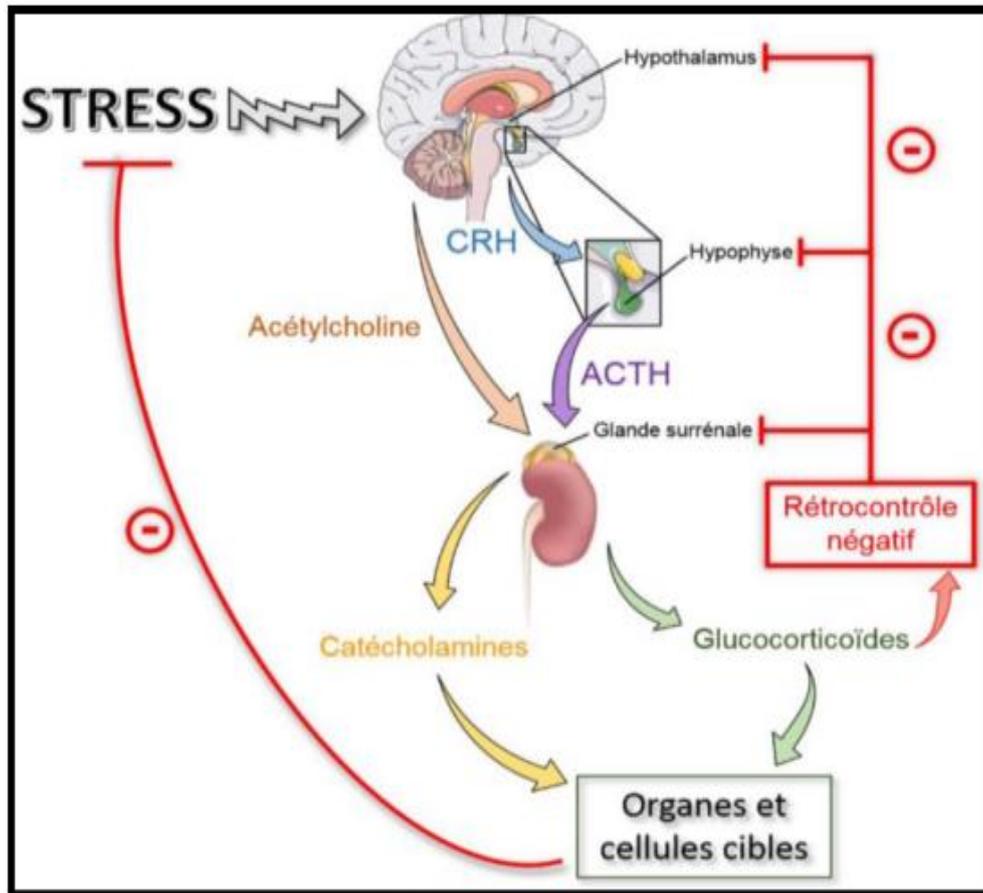


Figure 05 : Schéma de la réponse au stress par le SNS et l'axe HPA (Gaignier, 2014).

3. Les effets du stress sur le système immunitaire

Le stress affecte le système immunitaire en modifiant la sécrétion des hormones hypophysaires et en activant le système sympathique. En retour, le système nerveux central est informé de l'activation du système immunitaire grâce à la libération d'IL-1 b, d'IL-6 et de TNF-a par les cellules immunes (figure 6).

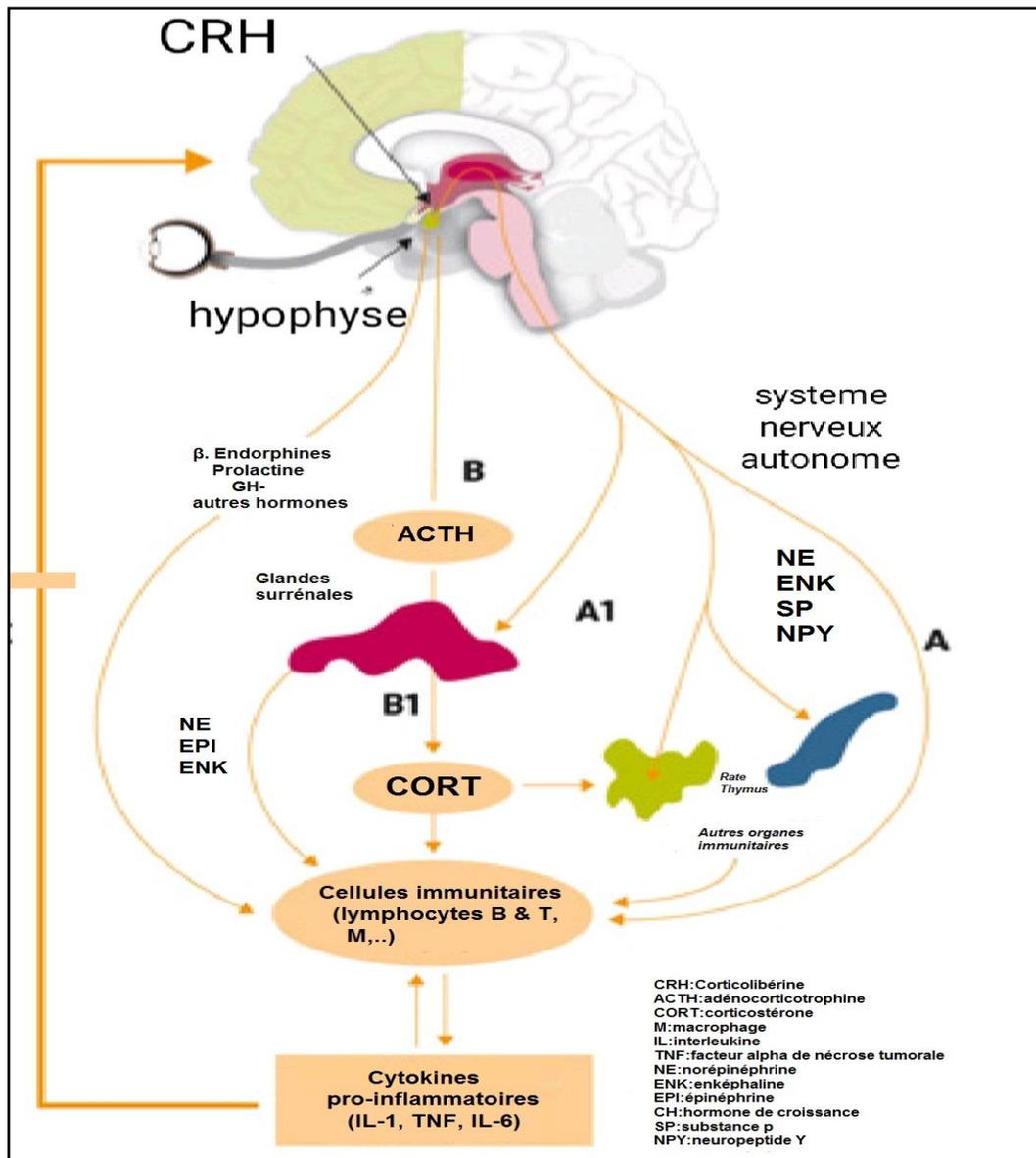


Figure 06: Modèle psychoneuroimmunologique de la réponse de stress (Maier et Watkins, 1998)

3.1. Effets de stress sur l'immunité innée

3.1.1. Effets de stress sur les cellules NK

Le stress chronique est associé à une baisse de cytotoxicité. Irwin trouve une diminution de 50% de l'activité des cellules NK chez les individus souffrant de dépression comparée à une population témoin (Irwin *et al.*, 1990). Chez le rat, l'exposition au stress chronique engendre une baisse du nombre et de l'activité des cellules NK par la voie beta-

adrénergique. En effet, lorsqu'un bêta-bloquant comme le propranolol, est utilisé, le stress ne semble plus avoir d'impact sur les cellules NK. Or les glucocorticoïdes (in vivo post-stress ou in vitro) sont associés à une hausse des récepteurs beta-adrénergiques à la surface de ces cellules. Les deux voies du stress agissent donc en synergie : l'axe corticotrope potentialise l'action du système nerveux sympathique sur la cytotoxicité **(Lorenzo et al., 2015)**.

De plus, il a été montré in vitro que le traitement pendant 24h des cellules NK humaines avec des glucocorticoïdes de synthèse à concentration physiologique, induit des modifications épigénétiques à l'origine à terme d'une baisse de capacité de production de perforine et granzyme B qui sont des protéines cytolytiques **(Krukowski et al., 2011)**.

3.1.2. Effets de stress sur les neutrophiles

Le stress chronique est associé à une baisse de la capacité phagocytaire des neutrophiles chez les hommes âgés comme le montre une étude japonaise **(Tsukamoto et Machida, 2012)**.

Ils observent une corrélation entre le nombre d'événements stressants dans les 18 mois précédents le prélèvement et un faible taux de phagocytose. Cela confirme ce qui avait déjà été observé chez le rat. En effet l'exposition à un stress sonore pendant plusieurs jours diminue la capacité de phagocytose des neutrophiles. Les catécholamines joueraient un rôle central dans ce mécanisme puisque la suppression chirurgicale des médullosurrénales (plusieurs semaines avant le stress sonore) rétablit les capacités phagocytaires **(Brown et al., 2008)**.

3.1.3. Effets de stress sur les macrophages

L'activation du système de l'immunité innée lors du stress pourrait être responsable de l'inhibition de certaines fonctions lymphocytaires. En effet, la libération de médiateurs pro inflammatoires tels que l'IL-1 semble associée à l'inhibition de la production d'anticorps après une stimulation antigénique **(Moraska et al., 2002)**.

De plus, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T dans la rate ou dans les ganglions lymphatiques après un stress disparaît si l'on enlève les macrophages de la culture cellulaire **(Coussons, Read et al., 1994 ; Fleshner et al., 1995)**. Il est probable que

les macrophages exercent leur propriété suppressive via la production de NO (Oxyde Nitrique) (**Coussons-Read et al., 1994**).

Dans la rate, la diminution de la prolifération lymphocytaire est induite par les catécholamines puisque l'utilisation d'antagonistes des récepteurs b-adrénergiques prévient l'effet du stress. Le rôle des glucocorticoïdes serait moins important puisque l'adrénalectomie ne supprime pas l'effet inhibiteur du stress (**Cunnick et al., 1990**). En revanche, la suppression de la prolifération des lymphocytes sanguins serait plutôt permise par les glucocorticoïdes (**Cunnick et al., 1990**).

3.2. Effets de stress sur l'immunité adaptative

En plus de favoriser la réponse immunitaire humorale aux dépens de la voie cellulaire, le stress a aussi un impact sur l'activité lymphocytaire. Action sur les lymphocytes T Les personnes en charge d'individus atteints de la maladie d'Alzheimer, (appelé aussi « aidants ») montrent des signes de stress associés à un taux de lymphocytes T diminué par rapport à la population témoin (**Kiecolt et al., 1987**).

Une baisse du ratio lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T régulateurs est également observé chez ces personnes. Or les lymphocytes T régulateurs inhibent la prolifération des lymphocytes T effecteurs. Toujours en s'intéressant aux « aidants », Bauer note une baisse de la capacité proliférative des lymphocytes T. Il observe une diminution de la sensibilité des lymphocytes aux glucocorticoïdes ainsi qu'une diminution de sécrétion de l'IL-2 (cytokine responsable de l'expansion lymphocytaire) (**Bauer et al., 2000**).

Kiank montre que cette perte de capacité lymphocytaire en situation de stress chronique (restriction spatiale et stimuli sonores) engendre un risque d'infection accrue à la bactérie E.coli. La lymphopénie observée chez les souris stressées s'explique comme chez l'homme par une baisse de la capacité de prolifération des lymphocytes T et une apoptose thymique des lymphocytes T régulateurs (**Kiank et al., 2006**).

Contrairement à ces observations précédentes lors d'un stress aigu, Dhabhar observe d'ailleurs qu'un stress chronique 42 (confinement avant la sensibilisation de 6h par jour durant plusieurs semaines) diminue la réponse d'hypersensibilité de type 4 (**Dhabhar, 2009**).

3.3. Conséquences sur la réponse immunitaire secondaire

Il a été montré chez l'homme qu'un stress chronique provoque une altération de la réponse immunitaire secondaire. En effet, suite au vaccin contre la grippe (para influenza), les « aidants » ont une capacité de sécrétion d'IL-2 et un taux d'anticorps antiviraux produits inférieurs par rapport aux sujets non stressés (**Glaser et al., 1998**).

De même, 6 mois après vaccination contre un agent bactérien (pneumocoque), le taux d'anticorps est diminué chez les « aidants » (**Glaser et al., 2000**).

Afin de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette diminution de la réponse secondaire, Bonneau s'est appuyé sur un modèle animal. Il a exposé des souris précédemment infectées par le virus herpétique à un stress chronique (restriction spatiale) avant de les confronter de nouveau à l'agent pathogène. Il observe alors que la synthèse de lymphocytes T mémoires n'est pas modifiée, cependant la capacité à activer ces lymphocytes est diminuée chez les individus stressés (**Bonneau et al., 1991**).

4. Effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire

Les recherches menées en psychoneuroimmunologie ont montré que les dérégulations immunitaires induites par le stress peuvent avoir des conséquences significatives sur la santé. (**Gaignier, 2014**).

La majorité des études ont largement mis en évidence un impact négatif de stress sur le système immunitaire de l'homme ou des animaux. Cependant la prolactine, l'hormone de croissance ou encore l'hormone neurotrophique sont capables d'agir sur les cellules du système immunitaire, à l'inverse des catécholamines et des glucocorticoïdes, ces hormones auraient un effet immuno-stimulateur. L'hormone de croissance favoriserait la prolifération des cellules lymphoïdes. En agissant comme une cytokine, elle stimulerait ainsi la production d'anticorps, l'activité des cellules NK et maintiendrait l'activité des macrophages. La prolactine stimulerait l'expression du récepteur à l'IL-2, la prolifération des lymphocytes et l'activité des cellules NK. Enfin, l'hormone neurotrophique favorise la prolifération des lymphocytes et la différenciation des LB en plasmocytes. Cependant, les effets bénéfiques de ces hormones sur le système immunitaire ne sont généralement pas assez puissants pour contrer efficacement les effets immunosuppresseurs des

glucocorticoïdes produits massivement lors d'une réponse au stress chronique (Gagnier, 2014).

5. Conséquence du stress sur le système immunitaire

5.1. Maladies opportunistes

Les maladies opportunistes sont dues à des pathogènes peu agressifs mais se développant lorsque le système immunitaire est affaibli [7].

Les herpes virus sont des virus capables de rester dans l'organisme sous une forme latente et de se réactiver lors de déficience de l'organisme. Un stress chronique semble être un facteur de risque de la résurgence de la forme génitale de ce virus (Cohen *et al.*, 1999).

Les conséquences du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), telles que le développement de maladies opportunistes, peuvent mettre plus ou moins de temps à se développer selon l'individu. Une étude portant sur l'évolution d'hommes infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH, responsable du SIDA) sur plusieurs années, montre que les individus stressés ont une progression clinique plus rapide par rapport à ceux bénéficiant d'un plus grand support social (Leserman *et al.*, 2002).

Une étude expérimentale portant sur le Virus d'Immunodéficience Simien (VIS) a permis d'explorer de manière plus spécifique l'impact du stress dans le développement du rétrovirus. Le virus est inoculé à des macaques rhésus en bonne santé, un groupe est également exposé à un stress social, les animaux dans un contexte social stable ont survécu plus longtemps et avaient un taux d'ARN viral moindre ainsi qu'un taux d'anticorps anti-VIS supérieur aux primates stressés (Capitiano *et al.*, 1998).

L'exposition à un stress chronique a donc été associée au développement de certaines maladies infectieuses comme la grippe laissant supposer une immunodépression chez les individus stressés (Cohen *et al.*, 1998).

5.2. Stress et maladie auto-immune

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'un dysfonctionnement du système immunitaire. En effet, suite à une perte de tolérance envers ses propres constituants, l'organisme libère des lymphocytes auto réactifs qui visent les antigènes du soi [8].

Une recherche sur 10 ans a étudié l'occurrence de pathologies auto-immunes (maladie de Crohn, psoriasis, myasthénie...) chez des individus atteints de maladies liés au stress (Syndrome de stress post-traumatique, choc psychologique, trouble de l'adaptation) comparé à une population témoin assortie (constitué des frères et sœurs et d'individus lambda). les patients diagnostiqués avec une maladie liée au stress ont développé davantage de maladies auto-immunes que des individus non exposés, le fait que la famille de la population exposée ne présente pas ce même risque montre qu'il ne s'agit pas uniquement d'un problème génétique (Song *et al.*, 2018).

Cependant l'impact négatif du stress chronique sur les maladies auto-immunes ne fait pas l'unanimité. En effet, d'autres études affirment au contraire que le stress a un rôle protecteur sur les maladies autoimmunes. lorsque des souris transgéniques développant spontanément un diabète de type 1, sont placées en situation de stress chronique (immobilisation ou surpeuplement sur plusieurs semaines), le taux de prévalence de ce diabète diminue. A l'inverse, la suppression des hormones du stress par surrénalectomie augmente le taux de diabétique chez ces souris (Durant *et al.*, 1993).

5.3. Stress et cancer

Le stress (perte d'un proche, problème au travail, divorce...) est associé à une plus forte prévalence de certaines tumeurs : cancer colorectal en Australie (Kune *et al.*, 1991), cancer du sein en Finlande (Lillberg *et al.*, 2003).

Une étude expérimentale chez le rat a permis de mettre en évidence l'impact du stress chronique sur l'apparition de tumeur. Les animaux ont reçu un agent carcinogène par injection, puis certains ont été immobilisés plusieurs heures par jours. Le taux d'hépatocarcinome et la taille des lésions hépatiques sont supérieurs chez les animaux qui ont été confinés (Laconi, 2000).

De même, Saul a exposé des rongeurs à un faible taux d'ultraviolet B, trois fois par semaine pendant 10 semaines. Certaines des souris sont également dans une situation de stress chronique (restriction spatiale 4 à 6 semaines). La survenue des tumeurs (carcinome) était plus précoce chez les souris stressées et le taux de lymphocytes protecteurs plus faible (**Saul et al., 2005**).

5.4. Stress et vieillissement

Le stress chronique pourrait être associé au vieillissement prématuré du SI. Au niveau cellulaire, ceci se traduit par exemple par un raccourcissement des télomères, une diminution de l'activité de la télomérase, et une augmentation du stress oxydatif. Pour Robert Barouki, enseignant chercheur de la faculté René Descartes à Paris, « tout se passe comme si on avait un « capital stress » qui, lorsqu'il est épuisé, conduit au vieillissement ». Ainsi, toute condition (environnementale ou génétique) qui augmente l'exposition à des agressions (oxydantes ou non) ou qui diminue les capacités de défenses ou de réparation, devrait se traduire par un vieillissement accéléré (**Barouki, 2006**).

5.5. Stress et inflammation

Le stress augmente la production des cytokines pro-inflammatoires, notamment celle de l'IL-1 et de l'IL-6 par les cellules immunitaires activées (mitogènes, LPS...) in vitro (**Stark et al., 2001**).

Cette exacerbation des processus inflammatoires pourrait s'expliquer par l'activation des voies du facteur nucléaire B (NFκB) (**Bierhaus et al., 2003**), par l'augmentation de la réactivité inflammatoire des cellules immunitaires au niveau systémique ou encore la libération locale de CRH par les terminaisons nerveuses périphériques (**Elenkov et Chrousos, 1999**).

Le stress induit également un état de résistance aux GC (**Stark et coll, 2001 ; O'Connor et al., 2003**). Chez l'animal par exemple, un stress social chronique ou l'application de chocs électriques diminuent la sensibilité des cellules à l'effet anti-inflammatoire des GC ; ce qui se traduit par un moindre effet inhibiteur de ces

hormones sur la production des cytokines inflammatoires et la prolifération des cellules immunitaires (**Kiecolt *et al.*, 2002**).

Ce phénomène, en plus de n'être pas systématique (il dépend du type cellulaire et du compartiment étudié) reste cependant transitoire (**Avitsur *et al.*, 2002**).

Les stress physiques et psychologiques peuvent également entraîner des augmentations transitoires des cytokines pro-inflammatoires d'origine non immune, surtout celle de l'IL-6 (**Zhou *et al.*, 1993 ; Glaser et Kiecolt, 2005**).

Les mécanismes en jeu et l'origine cellulaire de ces cytokines ne sont pas encore élucidés. De même, les conséquences cliniques et physiologiques de cette élévation restent méconnues. D'une part, l'IL-6 est une substance pyrogène : elle pourrait expliquer les phénomènes d'hyperthermies consécutives à un stress. D'autre part, cette cytokine induit la sécrétion des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, notamment celle de la protéine C-réactive par les hépatocytes, dont la fonction est de terminer la réponse inflammatoire et de protéger l'organisme contre les effets négatifs de l'inflammation tels que l'oxydation. l'augmentation concomitante de protéine C-réactive et d'IL-6 pourrait en tout cas expliquer la physiopathologie de certaines maladies liées à l'âge (maladies cardio-vasculaires, ostéoporose, arthrite, diabète de type-2, maladie d'Alzheimer, maladie parodontale..) et certains cancers (leucémies lymphoïdes chroniques, myélome multiple, lymphome non hodgkinien par exemple) (**Kiecolt *et al.*, 2003**).

L'IL-6 serait même un « marqueur global d'une détérioration imminente de l'état de santé chez les sujet âgés » (**Kiecolt *et al.*, 2002**).

A l'inverse cependant, le stress diminue la production locale des cytokines pro inflammatoires au niveau de la peau : on a décrit ce phénomène dans le cadre des processus de cicatrisation. Au final, les effets du stress sur l'inflammation sont relativement disparates : ils dépendent du compartiment de l'organisme auquel on s'intéresse (immunité systémique ou des muqueuses -pulmonaires, digestives ou cutanées), du type cellulaire et de la nature du stress (**Kiecolt *et al.*, 2002**).

5.6. Stress et cicatrisation

Le stress a été identifié comme un cofacteur potentiel pouvant entraver les processus de cicatrisation, dans le cas de blessures ouvertes. Les délais de cicatrisation sont (24 à 40%) plus longs chez des femmes s'occupant de personnes souffrant de démence que chez des femmes non stressées (**Kiecolt *et al.*, 1998**).

Le stress psychologique et les conséquences délétères du cortisol sur la production locale des cytokines pro inflammatoires (diminution des taux d'IL-1 α et β , IL-8, TGF β , et TNF) pourraient expliquer ce phénomène. Du coup, plus les patients appréhendent leur opération et sont stressés, plus ils augmentent leur chance de développer des complications post-opératoires, d'être hospitalisés plus longtemps ou de devoir subir une seconde opération chirurgicale (**Glaser et Kiecolt, 2005**).

Conclusión

Conclusion

La psychoneuro-immunologie ou l'étude des relations entre le plan psychologique, neurologique et immunologique, est un secteur de recherche qui a connu un développement important au cours de la dernière décennie. Elle étudie notamment l'impact de la psyché sur le système immunitaire et indirectement son impact sur le développement des maladies.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'effet de stress sur le système immunitaire (innée et adaptative), ainsi que son impact sur le développement des maladies.

Dans notre étude nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le stress et le réduit de l'efficacité de système de défense immunitaire.

Une étude expérimental par « irwin » en 1990 trouvé une diminution de 50% de l'activité des cellules NK chez les individus souffrant de dépression, aussi d'autre étude japonaise montre que le stress est associé à une baisse de la capacité phagocytaire des neutrophiles chez les hommes âgés, la même observation chez les rats après l'exposition à un stress sonore pendant plusieurs jours diminue la capacité phagocytaire des neutrophiles.

À l'inverse, le stress peut avoir un effet bénéfique pour la santé par la sécrétion des hormones de croissance, la prolactine et l'hormone neurotrophique qui ont un rôle immuno-stimulateur, favoriserait la prolifération des cellules lymphoïdes, elle stimulerait ainsi la production d'anticorps, l'activité des cellules NK et maintiendrait l'activité des macrophages.

Cependant, les effets bénéfiques de ces hormones sur le système immunitaire ne sont généralement pas assez puissants pour contrer efficacement les effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes produits massivement lors d'une réponse au stress.

Résumé

Résumé

Un stress intense se traduit par un effort usure de l'organisme, qui affecte la santé, or plusieurs études prouvé leur impact négatif sur la santé.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est de caractériser les effets du stress sur les effecteurs du système immunitaire et examiner l'interaction entre ce dernier et le système neuroendocrinien.

Le système immunitaire, longtemps considéré comme autonome et chargé de la défense de l'organisme, ne peut être séparé du système nerveux et du système endocrinien. En raison d'interactions constantes dans les processus d'immuno-modulation, toute modification d'un des systèmes retentit sur les deux autres

L'exposition des personnes a des facteurs de stress ou l'impact sur les conditions de vie, pouvant contribuer à la dysfonctionnement de système immunitaire et la survenue à l'aggravation des maladies complexes.

Finalement, c'est l'attitude de la personne face à la situation stressante qui détermine si le stress est positif ou négatif. Car le stress a beaucoup à faire avec l'impression d'avoir choisi ou non d'être dans une situation donnée.

Les mots clés: Un stress, Le système immunitaire, système nerveux , système endocrinien, Immuno-modulation

Abstract

Intense stress results in wear and tear of the body, which affects health, yet several studies have proven their negative impact on health. In this context, the aim of our work is to characterize the effects of stress on the effectors of the immune system and examine the interaction between the immune system and the neuroendocrine system.

The immune system, long considered autonomous and responsible for the defense of the body, cannot be separated from the nervous system and the endocrine system. Due to constant interactions in immunomodulation processes, any changes in one of the systems will affect the other two systems. may contribute to immune system dysfunction and the occurrence of aggravation of complex diseases.

Finally, it is the person's attitude towards the stressful situation that determines whether the stress is positive or negative. because stress has a lot to do with the feeling of having chosen or not to be in a given situation.

Keywords: Stress, The immune system, nervous system, endocrine system, immunomodulation

ملخص

يؤدي الضغط النفسي الشديد إلى إرهاق الجسم ، مما يؤثر على الصحة ، فقد أثبتت عدة دراسات تأثيره السلبي على الصحة العامة للجسم .

في هذا السياق ، يهدف عملنا إلى وصف آثار الضغط العصبي على مؤثرات الجهاز المناعي ومعرفة التفاعل بين هذا الأخير ونظام الغدد الصماء

إن نظام المناعة ، لطالما اعتبر منذ فترة طويلة مستقلا ومسؤولا عن الدفاع عن الجسم ، الذي لا يمكن فصله عن الجهاز العصبي وجهاز الغدد الصماء. ونظرا للتفاعلات المستمرة في عمليات التعديل المناعي ، فإن أي تغيير في أحد النظامين ستؤثر حتما على النظامين الآخرين. مما قد يساهم في اختلال وظائف الجهاز المناعي وفي تفاقم الأمراض المعقدة. و في الأخير إن موقف الشخص إزاء حالة الضغط النفسي التي يمر بها هو الذي يحدد ما إذا كان هذا الضغط إيجابيا أو سلبيا. لأن الضغط النفسي له علاقة كبيرة بشعور الإنسان بان يكون او لا في وضعية معينة.

الكلمات المفتاحية : الإجهاد ، الجهاز المناعي ، الجهاز العصبي ، جهاز الغدد الصماء ، التعديل المناعي.

*Référence
bibliographique*

Références bibliographiques

Andersen Mads., David Schrama. Per thor Straten. Et Jürgen C. Becker. (2006): Cytotoxic T Cells : Journal of Investigative Dermatology ; 126(1): p32–41.

Annunziato Francesco., Chiara Romagnani. Et Sergio Romagnani. (2015): The 3 Major Types of Innate and Adaptive Cell Mediated Effector Immunity: Journal of Allergy and Clinical Immunology ; 135(3): p35-626.

Aurélie Celérier, (2002) : Etude des effets du stress sur les processus de restitution mnésique chez la souris normale ou alcoolisée : approches comportementale, pharmacologique et neurobiologique, (thèse doctorale), l'université de bordeaux I Ecole Doctorale : Sciences du vivant, Géosciences, Sciences de environnement P08.

Avitsur R., Stark J. Dhabbar F. Padgett D. Et Sheridan J. (2002): Social disruption-induced Glucocorticoid resistance: kinetics and site specificity. Journal of Neuroimmunology; V(124): p 54-61.

Barouki R, (2006): Stress oxydant et vieillissement. M/S Medecine Science, V(22): p266-272.

Bauer M., Vedhara K. Perks P. Et al. (2000): Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. Journal of Neuroimmunology 103(1): p 84-92.

Baum A Et Contrada R. (2010) : The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health. Springer Publishing Company.

Opinionway, (2017) : Sondage opinionway : Les Français face au stress.

Bauma A., Contrada R. (2010): The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health. Springer Publishing Company.

Bergereau E, (2010) : Role des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SN : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. (Thèse de doctorat), Université Paul Sabatier, France ; page 240.

Bierhaus A., Wolf J. Andrassy M. Et al. (2003): A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proceedings of the National Academy of Sciences, V(100): p 1920–1925.

Bonneau R., Sheridan J. Feng N. Glaser R. (1991): Stress-induced effects on cell-mediated innate and adaptive memory components of the murine immune response to herpes simplex virus infection. *Brain, Behavior, and Immunity* V5(3) : P274-295.

Bordeaux Galinowski. Loo H. (2003): Biologie du stress. *Annales Médico Psychologiques*, 161, p797-803.

Bougenoun Et Mairif, (2010) : Les effets de stress sur le système immunitaire ;p26.

Bourillon A., Carbanis E. Chapuis Y. Christoforov B. Friedman R. Et Gentilini M. (2013): Larousse médical. Paris. Larousse (édition) ; p1113.

Bousta-Eraji, Dalila, (2001) : Effets du stress expérimental sur Les Réponses Comportementales, Gastro-intestinales, immunitaires et Endocriniennes: Implications et Interactions des Récepteurs opioïdes et Benzodiazépines Dans les Perturbations de L'immunité Cellulaire Chez les Souris stressés ; p31-38.

Brown A., Levine J. Green P. (2008): Sexual dimorphism in the effect of sound stress on neutrophil function. *J. Neuroimmunol.* 205(1-2): p25-31.

Burmester G., Pezzutto A. Ulrich T. Et Aicher A (2000) : Atlas de poche d'immunologie : bases, analyses biologiques, pathologies. Paris, Medicine Science (éd); p 293.

Capitanio J., Mendoza S. Lerche N. Mason W. (1998): Social stress results in altered glucocorticoid regulation and shorter survival in simian acquired immune deficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95 (8): p 4714-4719

Célérier, Aurélie. (2002) : Etudes des effets du stress sur les processus de restitution mnésique chez la souris normale ou alcoolisée : approches comportementale, pharmacologique. Bordeaux I.

Choi Jounghum., Su Jin Lee. Yun A Lee. Hyung Gun Maeng. Jong Kyun Lee. Et Yong Won Kang. (2014): Reference Values for Peripheral Blood Lymphocyte Subsets in a Healthy Korean Population: *Immune Network*; 14 (6): p289.

Cohen F., Kemeny M. Kearney K. Et al. (1999): Persistent stress as a predictor of genital herpes recurrence. *Arch. Intern. Med* ;159(20): p2430-2436.

Cohen S., Frank E. Doyle W. (1998): Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychol*; 17 (3): 214-223.

Consoli, (1996) : « les approches dispositionnels en psychologies de la santé », *psychologie française* ; 41(2) : p 105-106.

Coralie Fonte (2018): Effets de différents modèles de stress sur le développement lymphocytaire. *Immunologie*. Université de Lorraine, 2018. Français. ffNNT : 2018LORR0185ff. fftel-01980748f

Coussons-Read M., Maslonek K. Fecho K. Perez L. ET Lysle D. (1994): Evidence for the involvement of macrophage-derived nitric oxide in the modulation of immune status by a conditioned aversive stimulus. *Journal of Neuroimmunology* (50): 51-58.

Cunnick J., Lysle D. Kucinski B. ET Rabin B. (1990): Evidence that shock-induced immune suppression is mediated by adrenal hormones and peripheral beta-adrenergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, V (36): p 645-651.

David Male., Jonathan Brostoff. David B Roth. Et Ivan Roitt. (2012): *Microbiologie et Immunologie On-line : le complément*. Université Toulouse. 7^{ème} édition ; p632-470.

Devereux RB., Pickering TG., Harshfield GA., et al. (1983): Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*; 68(3) p470-476

Dhabhar F. (2009): Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 16 (5): p 300-317.

Dimsdale J.E. (2008): Psychological Stress and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* ; 51(13) p1237-1246.

Dobson H., Smith RF. (2000): What is stress, and how does it affect reproduction *Animal Reproduction Science*; 60-61, P743-752.

Durant S., Coulaud J. Amrani A. Et al. (1993): Effects of Various Environmental Stress Paradigms and Adrenalectomy on the Expression of Autoimmune Type 1 Diabetes in the Non-obese Diabetic (NOD) Mouse. *Journal of Autoimmunity*; 6(6): p735-751.

Elenkov I., Et Chrousos G. (1999): Stress Hormones: Th1/Th2 patterns, Pro/Anti inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. Trends in Endocrinology and Metabolism, V(10): p 359-368.

Espinosa E et Chillet P. (2016) : Immunologie, édition marketing S.A 2006, p40-432.

Fleshner M., Bellgrau D. Watkins L. Laudenslager M. ET Maier S. (1995): Stressinduced reduction in the rat mixed lymphocyte reaction is due to macrophages and not to changes in T cell phenotypes. Journal of Neuroimmunology, V(56):p45-52.

Gaignier Fanny, (2014) : Modulation de l'immunité adaptative murine par la micro pesanteur simulée : l'hypergravité ou les stress chroniques ultra légers, (thèse doctorale), Université de Lorraine, 9 Avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France ; 12(16) : p20-21.

Geissmann Frederic., Markus G Manz. Steffen Jung. Et Michael H. (2010): Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells: Science (New York, N.Y.); 327(5966): p 61-656.

Gilles Et Dominique. (2016) : Effets directs et indirects de la prédation sur les lemmings dans l'Arctique canadien. (Thèse de doctorat). Québec, canada ; p09.

Glaser R. Kiecolt-Glaser Jk. (2005): Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nature. Rev. Immunol. V(5) : p 51-243.

Glaser R., Kiecolt-Glaser J. (2005): Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nature Reviews ; V(5): p 243-251.

Glaser R., Kiecolt-Glaser. Malarkey W. Sheridan J. (1998): The Influence of Psychological Stress on the Immune Response to Vaccines. Annals of the New York Academy of Sciences ; 840(1): p 649-655.

Glaser R., Sheridan J. Malarkey W. Maccallum R. Kiecolt-Glaser J. (2000): Chronic Stress Modulates the Immune Response to a Pneumococcal Pneumonia Vaccine: Psychosomatic Medicine; 62 (6): p 804-807.

Gordana Joksimovic, (2009) : vers une unité psyché soma : la voie de la psycho neuro immunologie (thèse doctorale), université de Nantes France ; p70-71.

Guilbaud O., Corcos M. Hjalmarsson L. Loas G. Jeammet P. (2002) : Annales Médico-psychologique, revue psychiatrique V160(2) : p179-185.

Irwin M., Patterson T. Smith T. (1990): Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological Psychiatry*; 27(1): p22-30.

Jacque Claude Et Jean-Michel Thurin. (2002) : Stress, Immunité Et Physiologie Du Système Nerveux. *Médecine/sciences* 18(11) : p1160–66.

Janeway Charles A., Kenneth Murphy. Paul Travers. Mark Walport. Et Pierre L Masson (2009) : Immunobiologie. Bruxelles: Edition de Boeck ; ISBN 2804107930-9782804107932.

Jean Rivolier, (1989) : Les manifestations pathologiques du stress : Dans L'Homme stressé ; pages 185-225.

Jokcimovic Gordana. (2009). Vers une unité psyché soma : la voie de la psycho-neuro-immunologie. Nantes.

Kiank C., Holtfreter B. Starke A. (2006): Stress susceptibility predicts the severity of immune depression and the failure to combat bacterial infections in chronically stressed mice. *BrainBehav. Immun* ; 20(4): p 359-368.

Kiecolt-Glaser J. Et Glaser R (1988): Methodological Issues in Behavioral Immunology Research with Humans. *Brain, Behavior and Immunity*; V(2): p 67-78.

Kiecolt-Glaser J., McGuire L. GLASER R. Et ROBLES T. (2002): Psychoneuroimmunology: psychological influences on Immune Function and Health. *J. of Consulting and Clinical Psychology*; Vol 70(3): p 537-547.

Kiecolt-glaser J., Page G. Marucha P. Maccallum R. Et Glaser R. (1998): Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunologie. *American Psychologist*; V(53): p 1209-1218.

Kiecolt-Glaser J., Preacher K. Mccallum R. Atkinson C. Malarkey W. Et Glaser R. (2003): Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc. Natl. Acad Sci*; V 100(15): p9090-9095.

Kiecolt-Glaser J., Shuttleworth E. Dyer C. Ogrocki P. Speicher C. (1987): Chronic Stress and Immunity in Family Caregivers of Alzheimer's Disease Victims. *Psychosomatic Medicine*; p13.

Krukowski K., Eddy J. Kosik K. (2011): Glucocorticoid dysregulation of natural killer cell function through epigenetic modification. *BrainBehav. Immun.* V 25(2): p239-249.

Kuby J, (2014):Immunologie : cellules, organes et microenvironnement du système immunitaire. Paris.7^{ème} édition ; p779.

Kudielka B ET Wüst S. (2010): Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*, V (13): p1-14.

Kune S., Kune G. Watson L. Rahe R. (1991): Recent life change and large bowel cancer. Data from the Melbourne Colorectal cancer study. *Journal of Clinical Epidemiology*; 44(1): 57-68.

Laconi E. (2000): Early exposure to restraint stress enhances chemical carcinogenesis in rat liver. *Cancer Letters*; 161(2): 215-220.

Lebien T. Et Tedder F. (2008): B Lymphocytes: How They Develop and Function. *Blood*; 112(5): p80-1570.

Leserman J., Petitto J. Gu H. (2002): Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med*; V 32 (6): p 1059-1073.

Lillberg K., Verkasalo P. Kaprio J. (2003): Stressful Life Events and Risk of Breast Cancer in 10,808 Women: A Cohort Study. *Am J Epidemiol*; V 157(5): p415-423.

Lorenzo B., Oliveira M. Greco C. Suchecki D. (2015): Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by β -adrenergic signaling. *Psycho-neuro-endocrinology*; V 57, p134-143.

Lorraine Algava E. (2011) : Stress au travail et santé ; P202-2010.

Lorraine Moisan., Marie-Pierre. Et Michel Le Moal. (2012) : Le Stress dans tous ses états. *médecine/sciences* 28(6-7) : p17-612.

Maier SF Et Watkins LR. (1998): cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood and cognition. *Psycho Rév*; V 105(1): p83-107.

Male D., Brostoff J. Roth D. Roitt I. (2007): Immunologie. Louvain. Elsevier Masson (éd); page 587.

Male Et David K. (2005) : Immunologie : aide-mémoire illustré. Bruxelles : Edition de Boeck. ISBN 978-2-8041-4715-0.

Manda Gina., Monica Neagu. Alexandra Livescu. Carolina Constantin. Codreanu, Et Alina Radulescu. (2003): Imbalance of Peripheral B Lymphocytes and NK Cells in Rheumatoid Arthritis : *Journal of Cellular and Molecular Medicine* ; 7(1): p79–88.

Mathieu M., Forquet F. Et Blanc D. (2009): Auto-immunité et maladies: clés de compréhension: Présentation du système immunitaire. France, Paris. 1^{ère} édition; p67.

Mayol Katia, (2018) : Organes lymphoïdes primaires et secondaires, microbe, immunité et vaccination, plateforme Access, (mis à jour 01/03/2021).

Merlot, (2004) : Conséquences du Stress Sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage, *inra prod. Anim* ; 4(17) : p64-255.

Moraska A., Campisi J. Nguyen K. Maier S. Watkins L. ET Fleshner M. (2002): Elevated IL-1beta contributes to antibody suppression produced by stress. *Journal of Applied Physiology*, V (93): p207-215.

Mulder EJH., Robles de Medina PJ., Huizink AC., (2002): Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum. Dev.* 70(1-2), p3-14

O'connor K., Johnson J. Hammack S. Brooks L. Spencer R. Watkins L. Et Maier S. (2003): Inescapable shock induces resistance to the effects of dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, V (28): p 481-500.

Owen JA., Punt J. Stanford SA. Et Jones P. (2014) : Immunologie : Le cours de Janis Kuby avec questions de révision, 7^{ème} édition, édition Dunod, 2014, ISBN : 2100713906, 9782100713905.

Parham Peter, (2003): The immune system. Paris, Bruxelles. Edition de Boeck ; p407.

Saketos M., Sharma N., Santoro NF. (1993): Suppression of the Hypothalamic-Pituitary Ovarian Axis in Normal Women by Glucocorticoids ; P7.

Saul A., Oberyszyn T. Daugherty C. (2005): Chronic Stress and Susceptibility to Skin Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute; V 97(23): p1760-1767.

Scantamburlo G., Anseau M. Geenen V. Legros J. (2009): Oxytocin: from milk ejection to maladaptation in stress response and psychiatric disorders. A psychoneuroendocrine perspective. Ann Endocrinol, Paris. V (70): p449-454.

Sesti-Costa R., Ignacchiti. Chedraoui-Silvas. Marchi L. Mantovani B. (2012): Chronic cold stress in mice induces a regulatory phenotype in macrophages: correlation with increased 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression. BrainBehav. Immun.V 26(1), p50-60.

Song H., Fang F. Tomasson G. (2018): Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. JAMA; V 319 (23): p2388-2400.

Stark J., Avitsur R. Padgett D. Campbell K. Beck F. Et Sheridan J. (2001): Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative Comparative Physiology, V (280): p1799-1805.

Thibier M., Rolland O. (1976): The effect of dexamethasone (DXM) on circulating testosterone (T) and luteinizing hormone (LH) in young post pubertal bulls, the riogenology 5(2), P53-60.

Topham Nicola J. Et Eric W Hewitt. (2009): Natural Killer Cell Cytotoxicity: How Do They Pull the Trigger. Immunology ; 128 (1): p 07-15.

Tsukamoto K., Et Machida K. (2012): Effects of life events and stress on neutrophil functions in elderly men. Immun Ageing p9-13.

Turvey Stuart E. Et David H Broide. (2010): Innate Immunity: Journal of Allergy and Clinical Immunology 125 (2): p24-32.

Vuitton D., de Wazières B. Dupond J. (1999) : Psychoimmunologie : un modèle en question. Rev Med Interne, V (20): p934-946.

Yeragani VK., Tancer m., Seema KP., Josyulab K., Desai N. (2006): Increased pulse-wave velocity in patients with anxiety: implications for autonomic dysfunction. *Journal of Psychosomatic Research* ; 61(1) p25-31.

Younes Souraya, (2015) : Le stress: maladie du siècle (thèse doctorat) Université de Lille 2, France page 79.

Zhou D., Kusnecov A. Shurin M. Depaoli M. Et Rabin B. (1993): Exposure to Physical and Psychological Stressors Elevates Plasma Interleukin 6: Relationship to the Activation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Brain, Behavior and Immunity* ; V 133(6); p 2523-2530.

Site web

[1]: Arcagy Gineco, (2021): L'hématopoïèse.

<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/les-quatre-compartiments.html/> (*consulté le 06/09/2021*).

[2] Anonyme, (2010) : Le Stress et le VIH.

<https://www.pwatoronto.org/french/pdfs/topic-stress+HIV.pdf> (*Consulté le 05/09/2021*).

[3] : Anonyme : effets négatifs du stress sur votre santé.

<https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=10-effets-negatifs> (*Consulté le 29/08/2021*).

[4] : Anonyme, (2016) : les pathologies liées au stress.

<https://www.ergotonic.net/les-pathologies-liees-au-stress/> (*Consulté le 20/08/2021*).

[5] Anonyme, (2019). L'effet du stress sur l'organisme.

<http://espacequantique.fr/index.php/component/content/category/31-effets-du-stress-sur-la-sante> (*consultation 06/09/2021*).

[6].Anonyme : Cytokines.

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.3.html> (*consulté le 12/08/2021*).

[7]. Pierquin Al, 2010 : Mycoses opportunistes et immunodépression.

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733228/document> (*consulté le 01/09/2021*).

[8]. Anonyme, (2018) : Maladies auto-immunes.

<https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/> (*consulté le 25/08/2021*).