

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences Biologiques.
Spécialité/Option : Immunologie approfondie
Département : Biologie

Thème

Étude de l'impact du stress environnemental sur le système immunitaire.

Présenté par :

- M^{elle}. FRIHI Marwa.
- M^{elle}. KHELIL Insaf.
- M^{elle}. KOLLI Rahima.

Devant la commission composée de :

Mr. BOUDEN I.	Président	Université de Guelma
M ^{me} . MAIRIF S.	Encadreur	Université de Guelma
M ^{me} . MESSIED R.	Examineur	Université de Guelma
M ^{me} . BOUSSENE H.	Membre	Université de Guelma
M ^{me} . DJEMAA F.	Membre	Université de Guelma
M ^{me} . KAIDI S.	Membre	Université de Guelma

Juin 2017

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les voies du savoir, et pour nous avons accordé la volonté et le courage pour élaborer ce travail.

*Nous tenons tout particulièrement à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur Mme **MAIRIF Samah**, de nous avoir soutenu, suivi et orienté tout au long de la réalisation de notre mémoire.*

*Monsieur **BOUDEN.I**, avoir accepté de présider ce jury, qu'il trouve ici l'expression de notre hommage respectueux pour sa gentillesse et ses conseils.*

*A madame **MESSIED.R**, nous avoir accordé l'honneur d'examiner et de juger notre travail.*

*Nos remerciements et gratitudes à tous les membres de la commission, Mme **BOUSNANE.H**, Mme **DJEMAA.F**, Mme **KAIDI.S**, d'accepter de juger notre travail et de donner à nous leurs conseils et leurs valeurs de l'information scientifique au cours de notre période d'étude, nous sommes vraiment très honorés de vous avoir avec nous pour évaluer ce modeste travail.*

*Nous remercions aussi Mr. **MEHDI** responsable de l'animalerie faculté des sciences de la nature et de la vie pour son aide et son encouragement.*

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Un grand merci à tous

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Introduction	1
Partie I. synthèse bibliographique	
Chapitre I. Le système immunitaire	
1. Immunité	3
2. Élément du système immunitaire.....	3
2.1. Organes du système immunitaire	3
2.1.1. Organes lymphoïdes primaires	3
2.1.2. Organes lymphoïdes secondaires.....	4
2.2. Cellules immunitaires	4
2.2.1. Ligné myéloïde	5
2.2.2. Lignée lymphoïde	6
2.3. Substances soluble	8
2.3.1. Immunoglobulines	8
2.3.2. Cytokines	8
2.3.3. Complément	8
3. Réponse immunitaire	8
Chapitre II. Le stress	
1. Historique	10
2. Définition	10
3. Facteurs de stress	11
4. Types de stress	11
4.1. Stress homotypique.....	11
4.2. Stress aigu	12
4.3. Stress chronique	12
4.4. Eustress	12
5. Réponse au stress (Syndrome général d'adaptation)	13
5.1. Phase d'alarme.....	14
5.2. Phase d'adaptation	14
5.3. Phase d'épuisement	14

6. Diagnostic	15
7. Effet du stress sur certains systèmes de l'organisme	16
7.1. Effets du stress sur l'appareil digestif	16
7.1.1. Stress et les lésions gastrique	16
7.1.2. Stress et la flore intestinale	18
7.2. Maladies métaboliques et affections cardiovasculaires	19
Chapitre III. Effets du stress sur le système immunitaire	
1. Concept de la psychoneuro-immunologie	21
1.1. Cytokines et réponse biologique	21
1.2. Effets du stress sur le système immunitaire	22
2.1. Effets du stress sur l'immunité innée	23
2.2. Effets du stress sur l'immunité adaptative	24
2.3. Effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire	26
2.4. Conditions stressantes et réponse à une vaccination	26
2.5. Stress et auto-immunité	27
2.5.1. Stress et polyarthrite rhumatoïde	27
2.5.2. Stress et diabète de type I	28
2.6. Effets du stress sur l'immunité anti tumorale	28
2.6.1. A l'échelle cellulaire.....	29
2.6.2. A l'échelle moléculaire.....	30
2.7. Effet du stress sur le développement du SIDA	31
Partie II. Etude expérimental	
Matériel et méthodes	
1. Matériel	32
1.1. Matériel biologique	32
1.2. Condition d'élevage	32
2. Méthodes	33
2.1 Protocole expérimental	33
2.2. Traitement	34
2.3. Prélèvement sanguin	35
2.4. Prélèvement des macrophages péritonéaux	35
2.5. Prélèvement des organes	37
2.6. Isollements des splénocytes	37

2.7. Préparation des coupes histologiques	39
2.8. Analyse statistique	39

Résultats et discussion

1. Variation du nombre des globules blanc	40
2. Variation du nombre des lymphocytes, granulocytes et des monocytes	41
3. Variation du nombre des macrophages péritonéaux	42
4. Variation du nombre des splénocytes	43
5. Variation du poids relatif de la rate	44
6. Variation du poids relatif des surrénales	44

Conclusion	49
-------------------------	----

Références bibliographiques

Annexe

Résumé

Liste des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine.

ADH : Hormone Antidiurétique (Antidiuretic Hormone).

BCR : Récepteur des Cellules B (B-Cell Receptor).

CD4 : Cluster de Différenciation 4.

CD8 : Cluster de Différenciation 8.

Chaîne H : Chaîne lourde.

Chaîne L : Chaîne légère.

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CRF: Corticotropin Releasing Factor.

CRH: Corticotropin Releasing Hormone.

C3a : Fragment soluble 3 du complément.

C5a : Fragment soluble 5 du complément.

EBV : Virus d'Epstein-Bar (Epstein-Bar Virus).

EDTA : Acide Ethylène-Diamine-Tétra acétique.

FNS : Formule de Numération Sanguine.

GH : Hormone de Croissance (Growth Hormone).

HDL : Lipoprotéine de haute densité (High Density Lipoprotein).

HHS : Hyperglycemic hyperosmolar syndrome.

HPA : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (Hypothalamo-Pituitary-Adrenal).

HPV 1: Papillomavirus humain.

H-pylori : Helicobacter pylori.

HTA : Hypertension Artérielle.

IFN γ : Interféron γ .

Ig : Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

LB : Lymphocytes B.

LT : lymphocyte T.

LTC : Lymphocytes T Cytotoxiques.

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1.

MICI : les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin.

NF- κ B: Nuclear Factor kappa B.

NK: Natural Killer.

NPV: Nucleopolyhedrovirus.

NPY: Neuropeptide Y.

OLS : Organes Lymphoïdes Périphériques.

OPL : Organes Lymphoïdes Primaires.

PAF : Fateur d'Activation Plaquettaire (Platelet Activating Factor).

PBS: Tampon Phosphate Salin (Phosphate Buffered Saline).

PR : Polyarthrite Rhumatoïde.

SE : Système Endocrinien.

SGA : Syndrome General d'Adaptation.

SI : Système Immunitaire.

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise.

SL : Système Limbique.

SNC : Système Nerveux Central.

SNOS : Système Nerveux Orthosympathique.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

SNS : Système Nerveux Sympathique.

SNOS : Système Nerveux Orthosympathique.

TcR : Récepteur des Cellules T (T Cell Receptor).

Th : Lymphocyte T auxiliaire (T helper).

TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor).

Treg: T-regulatory cells.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide (Peptide Vasoactif Intestinal).

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Distribution des tissus lymphoïdes dans l'organisme.	04
02	Hématopoïèse du système immunitaire	07
03	les étapes de la réponse immunitaire innée et acquise.	09
04	Médiateurs biologiques des réponses de stress.	13
05	Schéma de la réponse au stress par le SNS et l'axe HPA.	22
06	Enceinte d'élevage des souris	32
07	Schéma explicatif du protocole expérimental	33
08	Dispositif du stress par contention (restrainer).	34
09	Récupération du sang.	35
10	Le péritoine de la souris après injection du PBS.	36
11	Des macrophages péritonéaux sous microscope (X10).	36
12	A) des surrénales sous la loupe binoculaire ; B) la rate.	37
13	Suspension cellulaire d'une rate.	38
14	Des splénocytes sous microscope (X40) : A) splénocytes sans coloration ; B) splénocytes colorés avec du bleu de trypan	39
15	Variation du nombre des globules blancs.	40
16	Variation du nombre des lymphocytes, des granulocytes et des monocytes	41
17	variation du nombre des macrophages péritonéaux chez les témoins et les stressées	42
18	Variation du nombre des splénocytes chez les témoins et les stressées.	43
19	Variation du poids relatif de la rate des témoins et des stressées	44
20	Variation du poids relatif des surrénales des témoins et stressés	45
21	Coupe histologique de la glande surrénale d'une souris témoin (X100)	46

22	Coupe histologie de la glande surrénale après application d'un stress aigu de contention (pendant 2h) (X100)	46
23	Coupe histologique de la glande surrénale d'une souris témoin (X400)	47
24	Coupe histologie de la glande surrénale après application d'un stress aigu de contention (pendant 2h) (X400)	47
25	Coupe histologie de la glande surrénale après application d'un stress aigu de contention (pendant 2h) (X1000)	48

Partie I. Synthèse bibliographique

Introduction

Introduction

Issu des disciplines biologiques et médicales, le concept de stress a tout d'abord été rattaché à des manifestations touchant les fonctions adaptatives. Le stress peut être défini comme un état biologique qui menace l'homéostasie ou l'équilibre interne de l'organisme. En effet, il est admis généralement que les conditions de l'environnement (stress physique, chimique, psychique, ...) peuvent induire ou aggraver de nombreux troubles organiques et fonctionnels (Rammal, 2008).

Lorsqu'il survient dans l'environnement un changement important ou menaçant, les mécanismes de réponse au stress sont activés. Ces réponses nécessitent l'intervention de l'ensemble du système nerveux central et périphérique, le système endocrinien et le système immunitaire. Le stress est alors une réponse adaptative qui permet à l'organisme de gérer les stressseurs. Si la source de stress se prolonge, la réponse au stress échoue à rétablir un équilibre ce qui mène à l'apparition de plusieurs pathologies (Algava *et al.*, 2011).

L'une des fonctions cibles du stress environnemental est le système immunitaire. Ce dernier participe au maintien de l'intégrité de l'organisme via un ensemble de mécanismes de défense visant à le protéger contre les agents pathogènes et les proliférations malignes. Cette fonction implique la capacité à identifier les intrus et les cellules altérées, et à mettre en place rapidement des mécanismes de défense appropriés permettant leur éradication avant qu'ils arrivent à nuire la santé de l'individu. Pour que le système immunitaire assure cette fonction très importante, il repose sur plusieurs lignes de défense, impliquant plusieurs catégories cellulaires et moléculaires (Rammal, 2008).

Les hypothèses qui ont guidé notre travail de recherche ont particulièrement porté sur la mise en évidence expérimentale d'un éventuel lien entre le stress et les troubles de certaines fonctions organiques ou cellulaires du système immunitaire. Afin d'améliorer nos connaissances concernant ces effets, nous avons essayé de confirmer des résultats obtenus dans des recherches antérieures.

Ce travail se distingue par deux parties :

La première partie théorique comprenant 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

Et le troisième chapitre explique les effets du stress sur le système immunitaire

La deuxième partie expérimentale décrivant le matériel utilisé, les méthodes suivies et enfin cette partie est terminée par la présentation et la discussion des résultats obtenus.

Chapitre I. L'immunité

1. Immunité

Le système immunitaire est un système de défense qui nous protège des différents pathogènes. 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 micro-organismes étrangers (Bergereau, 2010).

Afin de protéger efficacement l'individu contre une maladie, le système immunitaire doit assurer quatre fonctions principales. La première est la **reconnaissance immunologique** : l'infection doit être détectée. Cette tâche revient aux globules blancs du système immunitaire inné, qui réagissent de manière immédiate, et aux lymphocytes du système immunitaire adaptatif. La deuxième mission est de contenir l'infection et, si possible, l'éliminer complètement ; elle requiert l'intervention des **fonctions immunitaire effectrices** comme les protéines sériques du complément, les anticorps et la capacité destructrice des lymphocytes et des autres globules blancs. En même temps, la réponse immunitaire doit rester sous contrôle afin qu'elle ne cause pas de dommage au corps lui-même. **La régulation immunitaire**, ou la capacité du système immunitaire de se contrôler, est donc une caractéristique importante des réponses immunitaires. Un défaut dans une telle régulation est responsable d'affections comme l'allergie et les maladies auto-immunes. La quatrième fonction est de protéger l'individu contre une réinfection par le même pathogène. Une propriété unique du système immunitaire adaptatif est sa capacité de générer une **mémoire immunologique**, si bien qu'une personne ayant été exposée une seule fois à un agent infectieux réagira de manière immédiate et plus puissamment lors d'un contact ultérieur avec ce pathogène, envers lequel elle disposera dorénavant d'une immunité protectrice (Janeway *et al.*, 2009).

2. Eléments du système immunitaire

2.1. Organes du système immunitaire

2.1.1. Organes lymphoïdes primaires (centraux)

Les organes lymphoïdes primaires (OLP) sont composés du thymus, de la moelle osseuse et du foie (chez le fœtus) (figure 1). Ils assurent la production de toutes sortes de cellules immunitaires, ou ils acquièrent leurs maturations. Les lymphocytes T et B

proviennent de la moelle osseuse et seul les cellules B s'y différencient mais les cellules T atteignent leur maturation au niveau du thymus (Janeway *et al.*, 2009).

2.1.2. Organes lymphoïdes secondaires (périphériques)

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 1). 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).

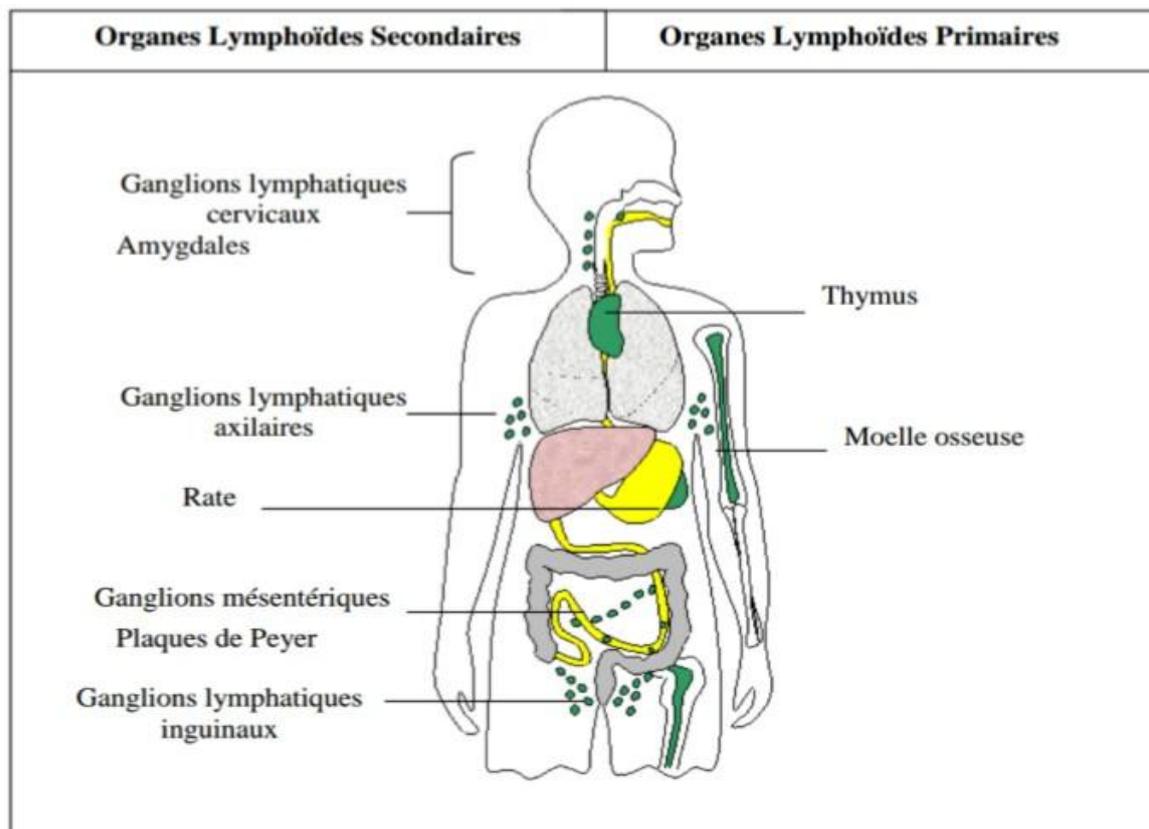


Figure 1 : Distribution des tissus lymphoïdes dans l'organisme
(Bach et Chatenoud, 2002).

2.2. Cellules immunitaires

Le système immunitaire est constitué de cellules différentes, réparties dans tout le corps. 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.

2.2.1. Lignée myéloïde

Cette ligne myéloïde issue du progéniteur myéloïde commun, fournit la majorité des cellules du SI inné (figure 2). Elle comprend elle-même trois grandes lignées leucocytaires : la lignée monocyttaire, la lignée granulocytaire et les mastocytes (Espinosa et Chillet, 2006).

- **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**

Constituent moins de 0.5% des leucocytes sanguins. Leurs granules contiennent des médiateurs de l'inflammation. Ces cellules ont certains aspects fonctionnellement similaires aux mastocytes (Male, 2005).

- **Éosinophiles**

De 2–5 % des leucocytes. Leurs granules contiennent un « noyau cristalloïde » constitué d'une protéine basique et qui peut être libéré par exocytose, causant ainsi des dommages aux agents pathogènes, en particulier les parasites. Les granules contiennent

aussi de l'histamine et de l'aryl-sulfatase qui régulent négativement les réactions inflammatoires (Male, 2005).

- **Mastocytes**

Sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins. Ils contiennent de nombreux granules chargés de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine et le PAF. Ces granules sont délivrés sous l'influence du C3a ou du C5a, ou par l'agrégation d'anticorps de classe IgE liés à leur récepteur de haute affinité pour l'IgE. La stimulation de ces cellules induit la production de prostaglandines et de leucotriènes. Il ya deux types de mastocytes dont on pense qu'ils dérivent d'un précurseur commun : les mastocytes des tissus conjonctifs et les mastocytes associées aux muqueuses (Male, 2005).

2.2.2. Lignée lymphoïde

Le deuxième type cellulaire englobe les cellules lymphoïdes qui constituent 25% des globules blancs, et qui jouent un rôle vital dans le système de défense immunitaire de l'organisme. Ce type cellulaire se subdivise en trois catégories cellulaires dont les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules NK (figure 2).

- **Lymphocytes T**

Les cellules T sont des lymphocytes qui se différencient dans le thymus. Cet organe est colonisé par des cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle pendant le développement embryonnaire. Ces cellules expriment ensuite leur récepteur pour l'antigène (TcR) et se différencient en deux sous-populations principales que l'on retrouve à la périphérie, l'une portant le marqueur CD4, l'autre portant le marqueur CD8 (Male, 2005).

Les cellules T ont plusieurs fonctions :1) assister les cellules B dans leur réponse anticorps ;2) reconnaître et détruire les cellules infectées par les virus ;3) activer les phagocytes pour qu'ils détruisent les pathogènes internalisés ; et 4) contrôler le niveau et la qualité de la réponse immune (Male, 2005).

- **Lymphocytes B**

Ils naissent et atteignent leurs maturations au niveau de la moelle osseuse. Ils sont responsables de l'immunité humorale par la production des anticorps après différenciation

en plasmocytes et des cellules mémoires, et pour cela les macrophages doivent leur présenter des fragments d'antigène. Chaque LB mature porte a sa surface des immunoglobulines pour un antigène (BCR) (Male 2005).

- **Cellules NK**

Sont des cellules capables de détruire une grande variété de cellules cibles, soit infectées par un virus, soit transformées, en particulier des cellules qui expriment peu ou pas de molécules du CMH de classe I, ou des molécules du CMH allogéniques. Elles reconnaissent par les cellules LTC en diminuant l'expression des molécules du CMH. Les cellules NK tuent leurs cibles en utilisant des mécanismes similaires à ceux utilisés par les cellules T cytotoxiques (Male, 2005).

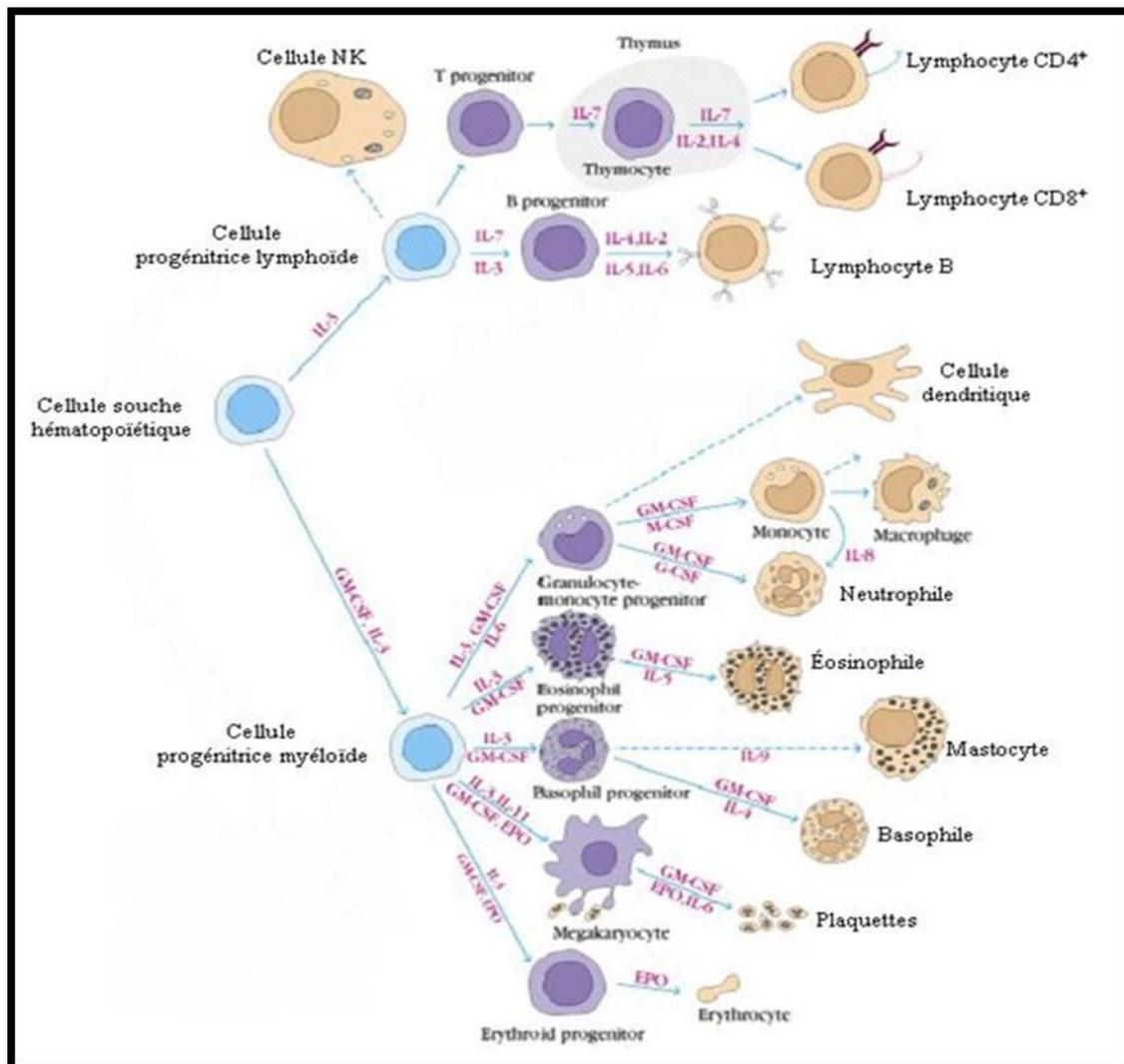


Figure 2 : Hématopoïèse du système immunitaire (Goldsby *et al.*, 2000)

2.3. Substances solubles

2.3.1. Immunoglobulines

Sont des glycoprotéines qui se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité. Ils sont produits par les plasmocytes. Les anticorps sont composés de deux paires identiques de chaînes légères (L) et lourdes (H). Chez l'homme, il existe 5 isotopes (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) (Lydyard *et al.*, 2002).

2.3.2. Cytokines

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).

2.3.3. Complément

Il intervient dans l'inflammation, dans l'opsonisation des particules antigéniques et dans la destruction des pathogènes. Ce système est constitué de molécules sériques qui peuvent être activé selon 3 voies < voie classique >, < voie alterne >, < voie de lectine > (Male, 2005).

3. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire est constituée de l'interaction de grands nombres de cellules et de facteurs solubles, qui proviennent de la réponse adaptative et innée (Male, 2005).

L'organisme résiste aux pathogènes de deux manières : par la réponse immunitaire innée (ou immunité naturelle) et par la réponse immunitaire adaptative (ou immunité acquise) (figure 3). Les mécanismes de l'immunité innée sont les premiers à être mis en jeu ; toujours présents, ils peuvent être mobilisés rapidement sans toutefois être capables d'éliminer à chaque fois l'infection. Ainsi, la réponse immunitaire innée contient l'infection, en attendant la mobilisation et la contribution plus puissante de la réponse immunitaire adaptative (Parham, 2003).

L'immunité innée recourt à des mécanismes généraux de reconnaissance moléculaire pour détecter la présence des bactéries et des virus, mais ne procure pas de protection de longue durée vis-à-vis du pathogène en cause. A l'opposé de l'immunité innée, la réponse immunitaire adaptative se focalise spécifiquement sur le pathogène impliqué. Ceci conduit à une protection de longue durée, appelée immunité adaptative (Parham, 2003).

L'immunité adaptative est dirigée uniquement contre le pathogène qui a été au préalable en contact avec l'organisme. Malgré les différences entre les mécanismes de reconnaissance des pathogènes par les réponses immunitaires innées et adaptatives, les moyens de destruction des pathogènes après leur identification sont communs pour les deux types de réponse immunitaire. Le système de défense de l'immunité innée existe chez les invertébrés et chez les vertébrés, mais les vertébrés paraissent les seuls qui ont acquis la capacité de réponse immunitaire adaptative (Parham, 2003).

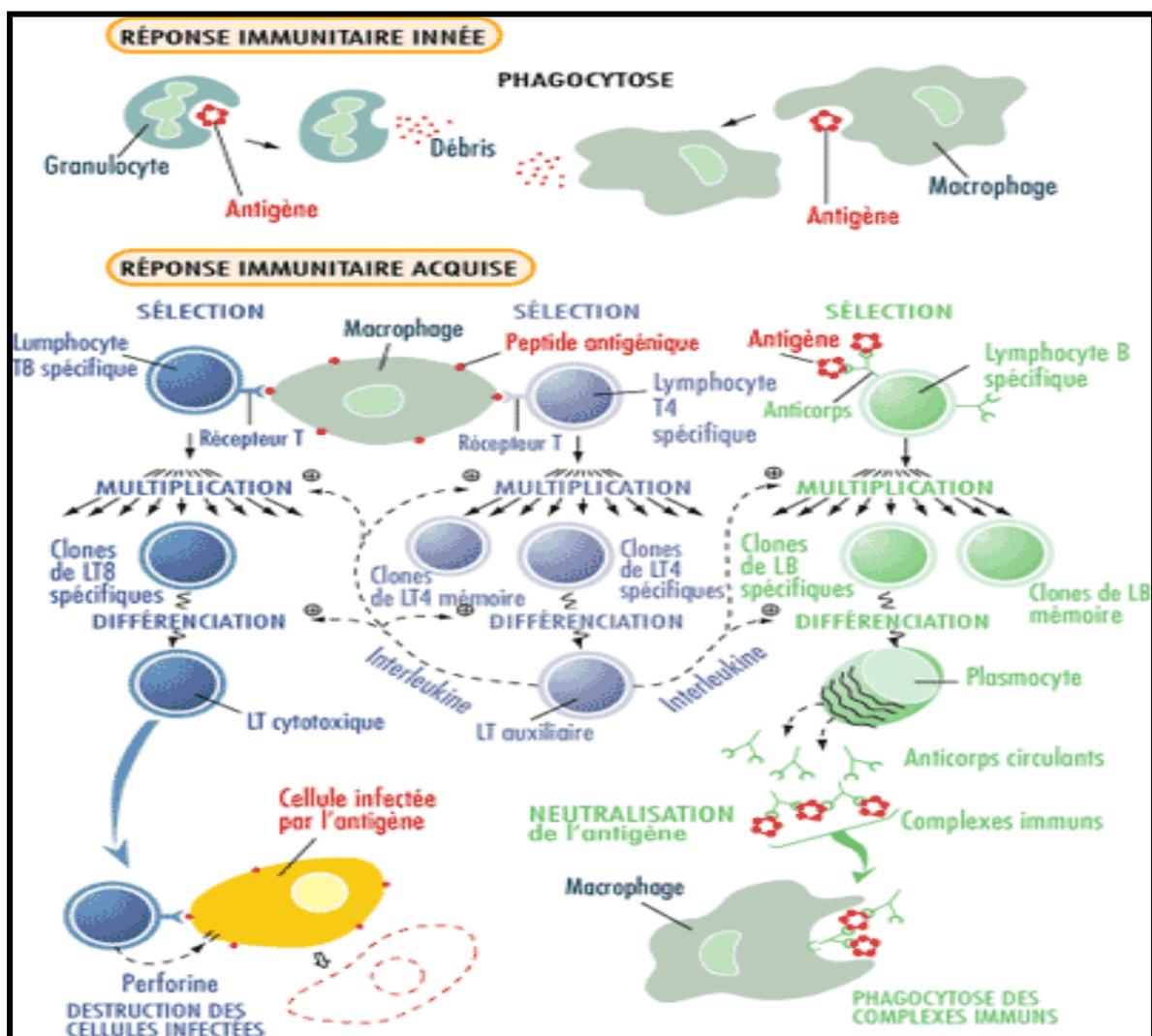


Figure 3 : les étapes de la réponse immunitaire innée et acquise [1].

Chapitre II. Le stress

1. Historique

Le terme stress et certains aspects du concept qui lui est rattaché ont été introduits par Hans Selye en 1936. Ce concept est contemporain de la notion d'homéostasie proposée par Walter Cannon en continuité avec celle de « fixité du milieu intérieur » développée auparavant par Claude Bernard vers 1850 (Moisan et Le Moal, 2012).

Selon Hans Selye, le stress est la « réponse de l'organisme à toute sollicitation qui lui est faite ». Il se caractérise par une réaction physiologique linéaire (libération de cortisol) qui n'est pas spécifique du stressor. Ce concept a commencé à être contredit à partir des années 1960, par exemple par John Mason qui a démontré l'importance de l'activation émotionnelle dans l'intensité des réponses de stress. Par la suite, la théorie cognitive du stress fut élaborée par plusieurs auteurs. Robert Lazarus et Susan Folkman ont énoncé le concept transactionnel du stress défini comme « le déséquilibre entre les sollicitations faites à l'individu et les ressources dont il dispose pour les affronter ». Cette théorie prend en compte la forte variabilité interindividuelle observée dans les réponses de stress, relevant à la fois du patrimoine génétique et de l'histoire personnelle. Depuis, les progrès de la neurobiologie, par le biais d'études chez des modèles animaux et de la neuroimagerie chez l'homme, ont permis de décrire un ensemble complexe d'événements neurobiologiques mis en jeu lorsque l'individu est soumis à un stressor. Ainsi, le stress peut être considéré comme un concept fondamentalement psychobiologique, les stressors agissant par l'intermédiaire de processus cognitifs et émotionnels, tout phénomène mental ayant par essence une correspondance cérébrale et biologique (Moisan et Le Moal, 2012).

2. Définition

Le mot « stress » désigne un ensemble de réactions comportementales et physiologiques en réponse à toute menace d'origine environnementale, appelée facteur de stress. La perception de la situation par l'individu joue un rôle essentiel dans la réaction de stress. 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).

3. Facteurs de stress

- **Les stimuli cognitifs**

Sont perceptibles par les organes des sens/ le cerveau. Ils sont de nature psychologique (période d'examen, veuvage, rupture sentimentale, décès, maladie, licenciement, déménagement) ou environnementale (chaud/froid, agents toxiques, radicaux libres, allergènes...) (Jaksimovic, 2009).

- **Concept de stimuli non cognitifs**

Fut exposé en 1984 par Blalock, Partant du principe que les cellules immunitaires secrètent le même type de molécules que le système endocrinien et répondent à des messager communs, Blalock propose que le système immunitaire fonctionne comme un organe sensoriel réagissant à des facteurs de stress non reconnu par le SNC (au moins consciemment) ou non perçu par les organes des sens : il pourrait s'agir d'infections par des virus, des bactéries, de tumeurs, de lésions tissulaires, de dérèglements hormonaux). Il existerait ainsi un axe lympho-corticotrope dans lequel les cellules immunitaires jouant le rôle d'organes sensoriel à divers stimuli stressant, permettraient le déclenchement d'une réponse au stress (Jaksimovic, 2009).

4. Types de stress

Il existe de nombreux facteurs environnementaux susceptibles de perturber l'équilibre de l'organisme et donc de produire une réponse neuroendocrinienne. Cette réponse dépendra de l'origine de ce facteur, de son intensité, de sa durée et de l'individu lui-même. En effet, face à un même stress, la réponse peut varier selon les individus, elle dépendra du génotype, de l'âge, du sexe, du statut social, etc. On distingue :

4.1. 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. 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'habituación ne s'établit pas (Gaignier, 2014).

4.2. 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).

4.3. 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).

4.4. 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].

5. Réponse au stress (Syndrome général d'adaptation)

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-hypophysé-surrénalien (HPA), le système nerveux autonome (figure 4).

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 (CRF, ACTH) avec la libération de glucocorticoïdes, mais également une activation du système sympathique périphérique (figure 4). En plus de la libération du CRF, 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).

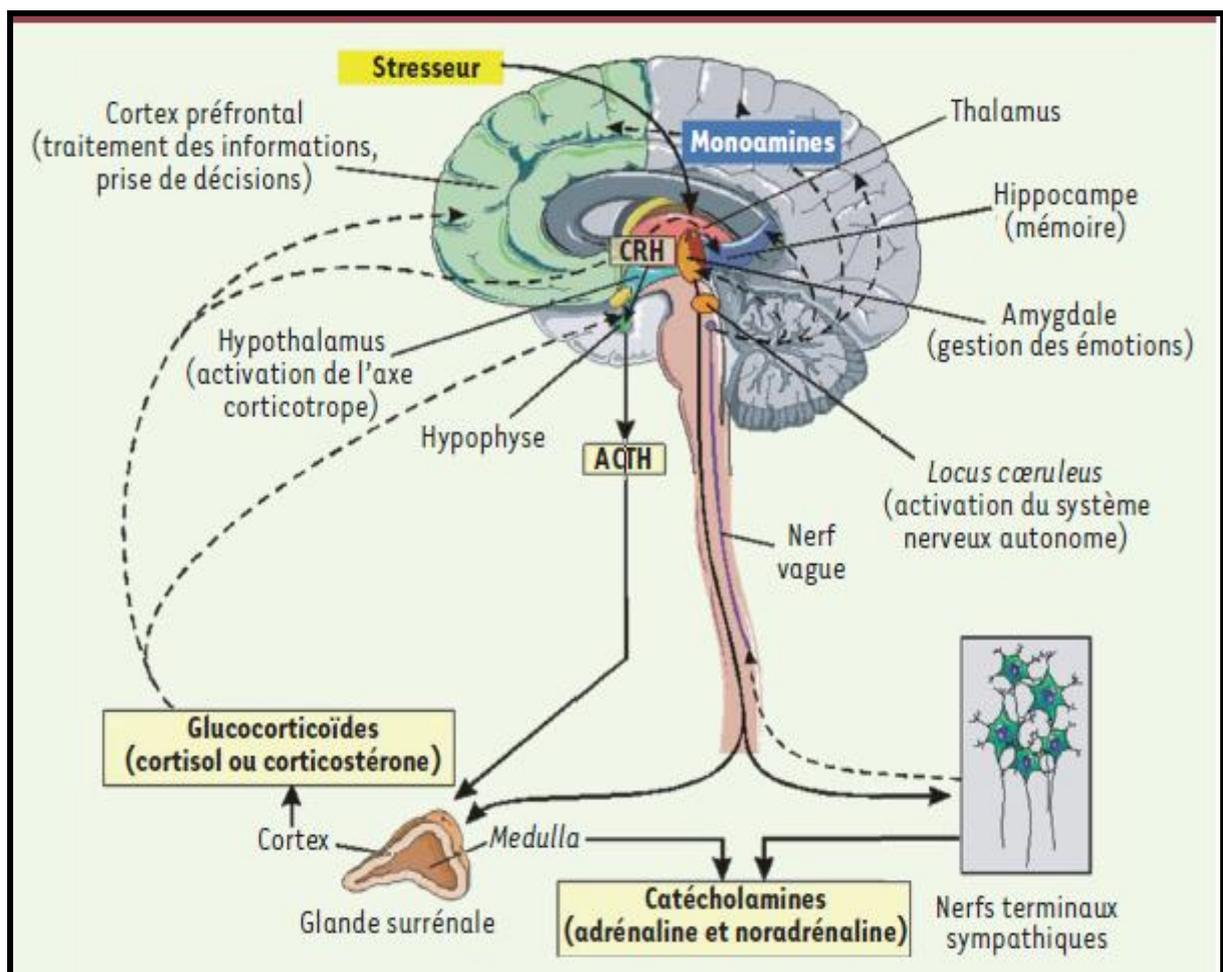


Figure 4 : Médiateurs biologiques des réponses de stress (Moisan et Le Moal, 2012).

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 SGA comprend trois phases :

5.1. Phase d'alarme

Egalement appelée phase de choc, qui peut durer de quelques minutes à 24 heures. Lors d'une expression 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 glycogénolyse, de la glyconéogenèse et de la lipolyse...) Sont principalement liées à la libération des catécholamines (Jaksimovic, 2009).

5.2. 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).

5.3. 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 cardio-vasculaires, HTA, asthme, troubles gastro-intestinaux...) voire même dans certains cas extrêmes à la mort (Jaksimovic, 2009).

6. Diagnostic

Il n'existe pas de diagnostic simple du stress mais plutôt une variété et un mélange de sensations désagréables, révélant probablement les dispositions individuelles aussi bien que les facteurs de situation. Lors de la mesure de la symptomatologie d'une maladie il est nécessaire de différencier deux catégories : les signes et les symptômes (Pasquet, 2002).

➤ Signes du stress

Par définition les signes sont observables par le praticien, ils ont un caractère objectif: lésions, rougeurs, enflures... etc. Parmi les principaux signes du stress on peut citer l'agitation, l'irritabilité, la nervosité ou encore la dépression. Certaines maladies sont plus ou moins liées au stress. A titre d'exemple on peut citer les allergies, l'asthme, l'herpès, les maladies cardio-vasculaires ou encore l'ulcère gastro-intestinal ... etc (Pasquet, 2002).

➤ Symptômes du stress

Les symptômes ne sont pas observables mais sont décrits et rapportés par le patient. Ils ont un caractère subjectif. Il s'agit par exemple des céphalées, des vertiges, de la nausée et de l'anxiété. Le stress peut aussi être la cause d'une fatigue chronique, d'insomnies, d'une diminution de la productivité au travail ou encore du changement de l'humeur et de l'adoption de comportements suicidaires (Pasquet, 2002).

➤ Biomarqueurs du stress

Plusieurs marqueurs biologiques de stress ont été proposés. La mesure du cortisol, hormone majeure dans la réaction de résistance de l'organisme au stress s'est imposée depuis longtemps. Une élévation du cortisol plasmatique mais également du cortisol salivaire ou urinaire a été retrouvée dans de nombreuses études évaluant le retentissement d'événements stressant personnels ou professionnels. Les mesures doivent être multiples

pour tenir compte des variations nyctémérales de l'hormone ou entourer l'élément stressant mesuré. Le dosage capillaire du cortisol semble aussi possible. La déhydroépiandostérone et le sulfate de déhydroépiandostérone sont également des marqueurs biologiques de stress qui peuvent être utilisés. Ces marqueurs ont surtout été évalués dans le stress au travail. Depuis la connaissance du retentissement sur la réaction inflammatoire du stress, les dosages de nombreuses cytokines ont également été proposés comme paramètres : IFN- γ , TNF α , IL-1 β , NF-K κ ...etc. Le dosage de l'IL-6 est cependant le marqueur de stress le plus utilisé peut-être parce que c'est une des cytokines dont les taux sont les plus élevés chez les patients asymptomatiques et parce que les kits de dépistage sont les plus fiables. Les taux sanguins d'IL-6 sont élevés au cours des stress aigu et chronique. L'interprétation de ces dosages de cytokines qui ne se font cependant pas en pratique courante, doit prendre en compte chez les patients porteurs de maladies auto-immunes, les thérapeutiques utilisées qui peuvent fausser les résultats comme une corticothérapie ou bien entendu une biothérapie (traitement par anti-IL-6) (Delévaux *et al.*, 2012).

7. Effet du stress sur certains systèmes de l'organisme

7.1 Effets du stress sur l'appareil digestif

7.1.1 Stress et lésions gastrique

- **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).

Le système nerveux autonome est très impliqué dans les relations stress-inflammation digestive. Il existe classiquement, au cours d'un stress aigu, une activation du système sympathique et une inhibition du système parasympathique. Or, le système sympathique a un rôle délétère sur l'inflammation. En activant le système sympathique, le stress altérerait les fonctions immunitaires, augmenterait la perméabilité intestinale et favoriserait des modifications du mucus. La noradrénaline en tant que neurotransmetteur ou les catécholamines circulantes affectent la circulation et la prolifération lymphocytaire et modulent la production de cytokines et l'activité fonctionnelle de diverses cellules lymphoïdes. Le stress entraîne aussi une augmentation de la perméabilité intestinale, une augmentation de la motilité intestinale et altère la sécrétion ionique. L'effet sur la barrière intestinale serait un des éléments à l'origine de poussées de MICI et ferait intervenir le mastocyte dont le rôle est central dans les phénomènes de perméabilité intestinale (Algava *et al.*, 2011).

- **Chez l'homme**

Des travaux ont montré que « le stress réanimatoire » est à l'origine des lésions gastro-duodénales 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 fundiques et multiples (Bousta-Er, 2001).

7.1.2. Stress et la flore intestinale

Les corps de la plupart des animaux sont peuplés par des organismes génétiquement très complexes et diverses communautés de micro-organismes. La majorité de ces microbes se trouvent dans les intestins où ils sont largement stables et interagissent positivement avec leur hôte. Une étude a montré que l'exposition au stress a des répercussions sur la stabilité de la flore et conduit à la translocation bactérienne. L'importance biologique de ces modifications, toutefois, n'est pas bien comprise. Dans la même étude, les souris ont été exposées à un stress social, pour induire l'augmentation des cytokines circulantes et l'amorçage du système immunitaire. L'exposition de stress a considérablement modifié la structure communautaire de la flore, en particulier lorsque cette dernière a été évalué immédiatement après l'exposition au stress. Plus particulièrement, l'exposition de stress diminue l'abondance relative des bactéries du genre *Bacteroides*, tout en augmentant l'abondance relative de bactéries du genre *Clostridium*. Le stress a également augmenté les taux circulants d'IL-6 et MCP-1, qui étaient significativement corrélées avec les changements de stress à trois genres de bactéries (*Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio* et *Dorea*). Ces données montrent que l'exposition à un stress affecte de façon significative les populations de bactéries dans les intestins (Bailey *et al.*, 2011).

Concernant les pathologies ulcéreuses de l'estomac, une infection par *Helicobacter pylori* est généralement associée à la survenue d'un ulcère. Toutefois, quelques données cliniques ont suggéré que cette infection n'était pas suffisante en soi pour provoquer un ulcère : des patients infectés par la bactérie ne développent pas d'ulcère et des patients atteints d'ulcère gastrique ont une sérologie *H-pylori* négative. Chez la souris, il a été montré récemment que l'infection de l'estomac par *Helicobacter pylori* est potentialisée par un stress psychologique (souris mises en présence de congénères subissant des chocs électriques), et que les glucocorticoïdes sont responsables de cet effet (Algava *et al.*, 2011).

7.2. Maladies métaboliques et affections cardiovasculaires

Les résultats épidémiologiques récents montrent également que le stress chronique est associé à une augmentation de l'incidence de l'obésité viscérale et du syndrome métabolique. En cas de stress chronique, les troubles métaboliques occasionnés par la réponse neuroendocrinienne vont agir de concert pour conduire à l'expression clinique d'un certain nombre de comorbidités associant obésité viscérale, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie et dysfonction endothéliale qui sont les composants du syndrome métabolique et font le lit de l'athérosclérose (Algava *et al.*, 2011).

Le syndrome métabolique est un facteur de risque de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux. Le cortisol interfère à différents niveaux de la production d'insuline et de l'activation de son récepteur. Le cortisol inhibe directement la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Le cortisol a également un effet chronique sur le métabolisme des lipides : un excès de cortisol active la lipoprotéine lipase, enzyme qui permet l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques, aboutissant à une accumulation de triglycérides dans les adipocytes. Chez la souris, le stress chronique favorise également l'obésité abdominale via le neuropeptide Y (NPY), un neurotransmetteur orexigène libéré directement dans les tissus adipeux. Enfin, le stress chronique provoque une augmentation de la faim avec une appétence marquée pour une nourriture riche en calories, lien supplémentaire avec l'obésité. Une augmentation chronique de sécrétion de catécholamines et de cortisol aboutit à un état de résistance à l'insuline, une obésité viscérale, des niveaux élevés de triglycérides et des niveaux faibles de HDL-cholestérol associés à une hypertension (Algava *et al.*, 2011).

L'hyperactivité de l'axe corticotrope et du système sympathique en cas de stress chronique a une action directe sur l'obésité viscérale : le cortisol supprime l'effet bénéfique des hormones sexuelles et de l'hormone de croissance au niveau viscéral et stimule directement la prolifération des adipocytes. Réciproquement, l'obésité provoque un état inflammatoire médié par les cytokines TNF- α et IL-6, dont la sécrétion est proportionnelle à la masse adipeuse. Le système sympathique est l'autre médiateur majeur du stress sur le système cardiovasculaire. Via les sécrétions d'adrénaline et de noradrénaline, il va agir sur les vaisseaux sanguins (vasoconstriction ou vasodilatation selon les récepteurs), sur le cœur (augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque) et sur le métabolisme (effet lipolytique, effet

hyperglycémiant). Les effets du stress sur le système cardiovasculaire peuvent aussi s'expliquer par une action directe sur la variabilité cardiaque (chute de la variabilité cardiaque) via une saturation du système sympathique (et une diminution du système parasympathique) qui aboutit à une instabilité électrique cardiaque (Algava *et al.*, 2011).

Chapitre III : Effets du stress sur le système immunitaire

1. Concept de la psychoneuro-immunologie

Le système immunitaire, le système nerveux central et le système endocrinien sont des corporels à énorme diversité cellulaire et moléculaire. Pendant les 2 dernières décennies l'interaction entre ces systèmes a fait l'objet de plusieurs études. Les neurotransmetteurs (la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine), les neuropeptides (la substance P, le VIP, le CRF), les neurohormones (la GH, l'ACTH, la prolactine) et les hormones (les corticoïdes) affectent le système immunitaire *in vivo* et *in vitro*. Des récepteurs à ces molécules sont présents au niveau des lymphocytes et macrophages. Inversement, des récepteurs aux différentes cytokines sont présents à différents niveaux cérébraux. Ceci suggère que le cerveau a un rôle immunorégulateur et le système immunitaire un rôle sensoriel (Masmoudi *et al.*, 2007).

Les états de stress et dépression s'associent à des taux élevés d'adrénaline et de cortisol qui sont inversement proportionnels à la fonction immunitaire. En effet, l'axe hypothalamo- hypophysaire et le système sympathique se trouvent fortement stimulés par des signaux neurosensoriels lesquels parviennent aux noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus et au centre adrénérique du cerveau. Une sécrétion accrue de CRF, ADH et par la suite d'ACTH, endorphine et finalement de corticoïde est mise en évidence. D'autre part, le système sympathique est stimulé directement via le centre adrénérique avec potentialisation de son action par la CRF (Masmoudi *et al.*, 2007).

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

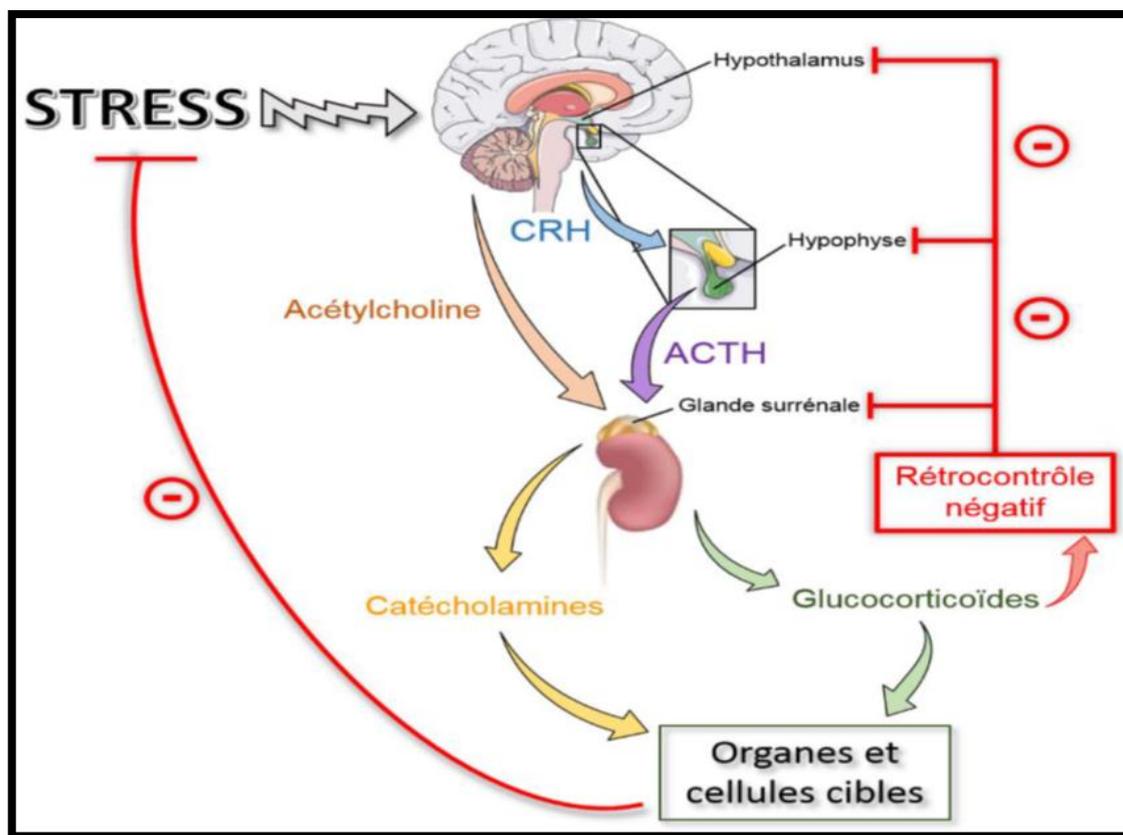


Figure 5 : Schéma de la réponse au stress par le SNS et l'axe HPA (Gaignier, 2014).

2. Effets du stress sur le système immunitaire

Les hormones, catécholamines et glucocorticoïdes, libérées au cours de la réponse au stress sont susceptibles d'agir sur le système immunitaire. En effet, de nombreuses cellules du système immunitaire inné (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques) et adaptatif (LT, LB, cellules NK) possèdent à leur surface des récepteurs spécifiques de ces

molécules. De plus, les organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) et secondaires (rate et ganglions) sont sous le contrôle de terminaisons nerveuses sympathiques et cholinergiques. Enfin, plusieurs cytokines immunorégulatrices, comme l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IFN γ et le TNF α sont produites non seulement par le système immunitaire, mais aussi par le système neuroendocrinien. Ainsi la communication entre ces deux systèmes est bidirectionnelle et suggère un rôle immunorégulateur pour le cerveau et une fonction sensorielle pour le système immunitaire. Les associations entre le stress et les conséquences pour la santé ont été soigneusement documentées, mais les mécanismes par lesquels le stress influe spécifiquement sont encore mal compris. Les difficultés sont dues à l'extrême variabilité des procédures de stress et aux modèles animaux utilisés dans ces études. D'une façon générale, il a été souvent démontré qu'un stress aigu est plutôt stimulateur de l'immunité innée et qu'un stress chronique est plutôt inhibiteur de l'immunité adaptative (Gaignier, 2014).

2.1. Effets du stress sur l'immunité innée

Le stress peut favoriser ou inhiber certaines fonctions antimicrobiennes des macrophages et des neutrophiles. En effet, l'activité phagocytaire des macrophages spléniques peut être stimulée par un stress social, alors que des stress physiques inhibent l'activité phagocytaire et la production d'oxyde nitrique. Par exemple, la fonction des phagocytes est altérée chez l'homme, après un court stress psychosocial, ce qui se traduit par une diminution de la production des espèces réactives de l'oxygène par ces cellules. La production de glucocorticoïdes est également responsable de l'altération de la migration des phagocytes, macrophages et neutrophiles vers le site inflammatoire, en inhibant l'expression de la chimiokine MCP-1 chez la souris après 24 h de stress de contention. Les glucocorticoïdes produits en réponse au stress chronique ont également un effet négatif sur la différenciation et la prolifération des progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes et réduisent l'expression des molécules d'adhésion impliquées dans le trafic cellulaire (Gaignier, 2014).

En effet, le stress réduit la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, en diminuant l'expression des molécules du CMH de classe II par les macrophages et par les cellules dendritiques. En particulier, la capacité de l'IFN γ à induire l'expression des molécules du CMH de classe II par les macrophages péritonéaux est diminuée chez les animaux ayant subi un stress aigu. Les glucocorticoïdes inhibent aussi l'expression des molécules de costimulation par les cellules dendritiques. La réponse pro-inflammatoire est

également affectée après un stress aigu comme après un stress chronique. En effet, une étude, menée chez des jeunes veaux montre que le stress par sevrage précoce entraîne une augmentation du cortisol sérique associée à une augmentation de TNF α et une diminution d'IFN γ dans les premiers jours de stress. La production d'IL-1, IL-6, IL-12, TNF α est également altérée après stimulation *in vitro* de neutrophiles et monocytes chez des sportifs de haut niveau (Gaignier, 2014).

Par ailleurs, le nombre et l'activité des cellules NK sont également modifiés en réponse à un stress. En effet, chez le macaque cynomolgus, un stress aigu va entraîner une augmentation du nombre de cellules NK circulantes et une diminution de leur capacité d'adhésion et de leur activité cytotoxique. Le stress aigu peut ainsi contribuer à la prolifération de cellules cancéreuses. Des souris infectées par le virus de l'herpès présentent une diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK associée à une augmentation de l'infection virale après un stress de contention. Ces bouleversements des fonctions des cellules NK se retrouvent également chez l'homme lors de stress psychosociaux. L'altération de l'activité des cellules NK est aussi retrouvée dans le cas de la dépression nerveuse, conséquence de stress chronique prolongé (Gaignier, 2014).

2.2. Effets du stress sur l'immunité adaptative

Le stress a longtemps été considéré comme immunosuppresseur parce qu'il agit négativement sur les lymphocytes. D'ailleurs, les glucocorticoïdes sont responsables de l'apoptose des thymocytes qui conduit à une involution thymique et une diminution importante du répertoire des LT. Le nombre de LT totaux circulants est diminué lors de stress psychosociaux chez l'homme comme chez la plupart des mammifères. De nombreuses études ont également montré que le stress chronique diminuait la prolifération des lymphocytes *in vivo* et *in vitro* et la production de certaines cytokines. Cependant, l'effet sur la réponse aux mitogènes dépend de nombreux facteurs, non seulement de la nature du stress mais aussi de la population de lymphocytes étudiés. La prolifération des LT après stimulation *in vitro* est altérée alors que celle des LB est augmentée après que l'animal ait subi un stress social prolongé. Les mêmes effets sont observés chez l'homme avec, par exemple, une altération de la prolifération des LT stimulés *in vitro* par des antigènes viraux chez des étudiants en période d'examens (Gaignier, 2014).

La migration des lymphocytes est également modifiée après un stress chronique, comme par exemple après un stress psychosocial chez le rat, qui perturbe leur déplacement vers les sites infectieux. De plus, ce même type de stress chez l'homme est lié à une diminution de l'IL-2 circulante, ou de son récepteur exprimé sur les lymphocytes T, et de l'IFN γ (Gaignier, 2014). Lors de la rencontre avec les cellules présentatrices d'antigène, la différenciation des lymphocytes T et B en cellules effectrices se fait sous le contrôle des lymphocytes T auxiliaires (Th). Selon les cytokines produites par ces lymphocytes, la réponse immunitaire prend plutôt une tournure cellulaire, favorisant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, ou une tournure humorale, favorisant l'activation des lymphocytes B. La réponse à médiation cellulaire est aussi appelée réponse de type 1 (Th1) et celle à médiation humorale est appelée réponse de type 2 (Th2). En conditions de stress aigu, la réponse immunitaire basculerait vers un profil de type Th2. Ce basculement serait permis par les glucocorticoïdes et les catécholamines, qui favorisent la production de cytokines Th2 par les lymphocytes T et inhibent la production de cytokines Th1. La théorie de la balance Th1/Th2 est séduisante car elle permet d'expliquer le nombre de pathologies associées au stress. En orientant le système immunitaire vers une réponse de type humoral, le stress aurait un effet immunosuppresseur lorsque l'organisme doit faire face à une infection virale ou bactérienne qui nécessite le plus souvent une réponse Th1, mais pourrait en même temps favoriser une exacerbation des réponses allergiques ou des maladies auto-immunes, caractérisées par un profil Th2. Cependant, la diminution de la production de cytokines de type Th1 en faveur de la production de cytokines de type Th2 n'est pas observée systématiquement en réponse à un stress chez les rongeurs. De plus, l'effet du stress sur la balance Th1/Th2 n'est pas connu chez les animaux d'élevage (Merlot, 2004).

La production d'anticorps par les LB activés est également affectée, même en absence d'infection, lors d'un stress. Chez la souris infectée par un virus, le taux plasmatique d'IgM est altéré suite à un stress physique. De même, 12 h de contention induisent une diminution de la production d'IgG et d'IgE chez la souris après une immunisation. En revanche, la production d'IgG est augmentée suite à un stress physique aigu chez la souris, tandis qu'elle se trouve altérée si celui-ci perdure de façon chronique. L'inhibition des fonctions des lymphocytes B par le stress n'est pas systématique. Il peut parfois augmenter la production d'anticorps et la prolifération des lymphocytes. Il est surtout notable que le taux d'IgA sériques est fortement augmenté, lors d'un stress

psychosocial chez l'homme, alors que les concentrations en IgG et IgM ne sont pas modifiées. Selon plusieurs études, le développement de la réponse spécifique peut être altéré par le stress mais durant une période bien définie. En effet, lors d'une réponse humorale primaire, l'exposition au stress serait critique juste avant ou pendant les 24 heures suivant la vaccination alors qu'elle n'aurait que peu ou pas d'effet en survenant plus tardivement (Gagnier, 2014).

2.3. Effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire

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 immunostimulateur. 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).

2.4. Conditions stressantes et réponse à une vaccination

La capacité à développer une réponse spécifique peut être affectée par le milieu de vie ou par des événements ponctuels. Les conditions de logement, l'environnement social, l'accumulation d'expériences aversives au cours de la vie modulent le développement de l'immunité acquise tant humorale que cellulaire. Chez les animaux d'élevage, les vaccinations sont souvent réalisées au moment de périodes sensibles (changement de bâtiment, transport). Or un stress survenant dans les jours qui suivent une vaccination diminue l'efficacité de Celle-ci. Par exemple, modifier la composition d'un groupe de porcs trois jours après une vaccination contre la maladie d'Aujeszky inhibe le développement de la réponse spécifique. Lorsque les porcs sont ensuite confrontés au virus

vivant, ils présentent une morbidité accrue par rapport aux animaux qui n'ont pas été stressés. Il n'est donc pas forcément pertinent de vacciner les animaux au moment des périodes sensibles. Quelques études chez les rongeurs suggèrent qu'il existe une fenêtre précise pendant laquelle le développement de la réponse spécifique peut être altéré par le stress. Selon les études, cette période correspond aux 48 heures qui précèdent ou qui suivent l'immunisation. Un stress survenant plus tardivement n'aurait que peu ou pas d'effet (Merlot, 2004).

2.5. Stress et auto-immunité

L'origine des maladies auto-immunes est multifactorielle. Le stress en est probablement une des composantes étiologiques. Il est en effet souvent retrouvé à l'interrogatoire des patients ayant une maladie auto-immune ou lors des rechutes de celle-ci comme élément déclencheur. Les conséquences biologiques du stress sont de mieux en mieux comprises. Au cours du stress, les glucocorticoïdes et les catécholamines libérées par l'axe hypothalamo-hypophysaire vont modifier l'équilibre des balances cytokiniques Th1/Th2 et être à l'origine d'une inhibition de l'immunité cellulaire, d'une diminution de la tolérance immunitaire et d'une stimulation de l'immunité humorale. Ces modifications exposent les individus entre autres aux maladies auto-immunes. La prise en charge spécifique du stress devrait donc faire partie du traitement d'une maladie auto-immune (Delévaux *et al.*, 2012).

2.5.1. Stress et polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie à profil cytokinique Th1 comme en témoignent l'augmentation des taux d'IL-12, de TNF α et la diminution d'IL-10 retrouvés chez les malades. L'interrogatoire des patients montre que le stress augmente le nombre de poussées de la maladie. Il a été mis en évidence une élévation plus modérée du cortisol après un stress aigu chez des patients porteurs d'une PR comparée à une population témoin. Les faibles taux de cortisol au cours du stress pourraient compromettre le changement de la balance Th1/Th2 vers un profil Th2. D'autres études par ailleurs retrouvent des taux élevés des cytokines Th1 après un stress biologique (injection de dexaméthasone) chez les patients porteurs de PR par rapport aux sujets sains témoignant d'une résistance des cellules immunes aux glucocorticoïdes. Le stress dans la PR augmente donc la réponse Th1 et aggrave ainsi la pathologie. Par ailleurs les patients porteurs de PR

semblent avoir un pourcentage de Th17 sanguin plus élevé et celui de Treg plus faible que les sujets sains. L'IL-17 sécrétés par ces lymphocytes est à l'origine des arthrites de la PR. De plus la production d'IL-17, de TNF α et d'IL-6 secondaire au déséquilibre Th17/Treg entretient l'activation des lymphocytes T et donc le processus auto-immun. Depuis la découverte de ces anomalies, le rétablissement de la balance Th17/Treg est devenu une cible thérapeutique (Delévaux *et al.*, 2012).

2.5.2. Stress et diabète de type I

C'est une pathologie à profil cytokinique Th1. Sur un terrain immunitaire prédisposant, après intervention d'un facteur environnemental à l'origine d'une apoptose des cellules pancréatiques β , un ou des auto-antigènes cibles des cellules pancréatiques avec une hypothèse privilégiée pour l'insuline, seraient exposés au système immunitaire. L'activation cytokinique Th1 et des macrophages qui en découlent va être à l'origine de la destruction progressive des îlots de Langerhans. Des taux sanguins élevés d'IL-2 et d'IFN- γ peuvent précéder l'apparition du diabète de type I. L'explication physiopathologique reposant sur le déséquilibre de la balance Th1/Th2 a résisté à la découverte des Th17. Des lymphocytes Th17 ont bien été retrouvés dans l'infiltrat des îlots pancréatiques mais ils pourraient avoir un profil de sécrétion cytokinique de type Th1 (Delévaux *et al.*, 2012).

Le stress entraîne la libération d'hormones hyperglycémiantes et l'implication de celui-ci dans le déclenchement de la maladie diabétique est rapportée depuis longtemps. Par ailleurs il existe à l'état basal chez le diabétique de type I une hyperactivité de l'axe HHS avec des taux plasmatiques et urinaire de cortisol élevés. Cette hyperactivation est à l'origine d'une désadaptation de la réponse au stress. Ainsi, les taux de cortisol et d'ACTH obtenus chez le rat diabétique en euglycémie après un stress provoqué par l'hypoglycémie secondaire à une injection d'insuline, sont inférieurs à ceux observés chez le rat non diabétique (Delévaux *et al.*, 2012).

2.6. Effets du stress sur l'immunité anti tumorale

Chez des animaux porteurs de maladie tumorale, l'élévation du taux de cortisol secondairement à un état de stress est accompagnée d'une croissance tumorale rapide. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que chez des femmes atteintes de cancer du sein métastasé la perturbation du rythme circadien du cortisol prédit une survie réduite.

Mais le résultat des différentes études animales concernant les modifications des paramètres immunologiques secondaires aux stress au cours d'une pathologie tumorale, ne sont pas tous concordantes, et parfois contradictoires. Ceci informe sur la complexité des interactions entre le comportement, le cerveau, le système immunitaire et le stress (Masmoudi *et al.*, 2007).

Dans une expérimentation sur des rats porteurs de pathologie tumorale, on a étudié l'effet de l'altération de l'activité des cellules NK secondaire à un élément stressant (la nage épuisante), sur la susceptibilité de développement de métastase. Il était prouvé que le stress infligé à ces rats, stimule le développement de métastases, et augmente le taux de mortalité. Cette suppression de l'activité des cellules NK a duré parallèlement au développement des métastases. On déduit, que sous stress, l'altération de l'activité des NK est le médiateur principal de développement de métastases (Masmoudi *et al.*, 2007).

Des études ont montré chez la souris que le stress d'isolement affecte la vitesse de croissance des tumeurs mammaires et l'activité des cellules NK spléniques : l'isolement des souris (vivant en groupe au départ) juste après l'injection des cellules cancéreuses entraîne une augmentation de la vitesse de croissance de la tumeur et l'activité des cellules NK ; alors que la vie en groupe des animaux vivant seul au départ diminue à la fois la taille de la tumeur et l'activité des cellules NK (Bousta-Er, 2001).

La baisse de l'activité des cellules NK et la diminution du taux de macrophages au stress, ont été corrélées à l'activation des différentes étapes métastatiques ainsi qu'à la mauvaise réponse à la chimiothérapie. (Masmoudi *et al.*, 2007). Ces travaux ont révélé l'importance du rôle des cellules NK dans la croissance de la tumeur observée chez les animaux isolés (Bousta-Er, 2001).

L'immunité anti tumorale est affectée aux deux niveaux, cellulaire et moléculaire :

2.6.1. A l'échelle cellulaire

Il existe une diminution du taux totale de lymphocytes (B et T) circulant, avec une augmentation du ratio CD4/CD8, une diminution de la réponse proliférative aux agents mitogènes, une réduction de l'activité cytotoxique des cellules NK ainsi que de l'activité des monocytes (Masmoudi *et al.*, 2007).

2.6.2. A l'échelle moléculaire

Il existe une augmentation du taux des compléments C3, C4, une élévation des anticorps spécifiques anti HPV1 et anti EBV, mais surtout une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système sympathique avec des taux élevés d'adrénaline et de cortisol (Masmoudi *et al.*, 2007).

Plusieurs hypothèses ont devancées pour expliquer l'effet du stress sur l'histoire de la maladie cancéreuse via l'immunité anti tumorale. Les hypothèses les plus citées rejoignent l'effet immunosuppresseur des hormones de stress (cortisol, adrénaline) ; ces dernières sont connues pour leur action suppressive sur la sécrétion de l'IL12 et TNF α par les cellules présentatrices de l'antigène qui ont pour rôle de stimuler le développement des TH1 et d'orienter vers la réponse immunitaire cellulaire via l'activité cytotoxique des lymphocytes, des cellules NK et des macrophages. Le stress diminue aussi l'expression des récepteurs de l'IL2 au niveau des lymphocytes T. L'IL10, par contre, se trouve à des taux élevés et stimule le développement des TH2. Le stress, donc, privilégie la réponse immunitaire humorale au dépend de la réponse cellulaire plus impliquée dans l'immunité anti tumorale. La mélatonine, une autre hormone de l'axe hypothalamo- hypophysaire, a fait l'objet d'études dans ce domaine. Le stress chronique, en effet, perturbe le rythme circadien de cette hormone et peut avoir des implications dans la pathogénie de maladie tumorale (Masmoudi *et al.*, 2007).

Plusieurs travaux épidémiologiques montrent que l'incidence de cancer est accrue chez les sujets à haut risque de dérèglement du rythme de sécrétion de la mélatonine. L'interaction entre mélatonine et pathogénie cancéreuse ferait intervenir l'immunité anti tumorale ; l'hypothèse étant que la mélatonine active la sécrétion de cytokines comme l'IL2, l'IL6, le TNF δ , le TNF α et stimule les cellules NK provoquant un effet proapoptotique direct sur les cellules cancéreuses et un autre effet anti oxydatif (Masmoudi *et al.*, 2007).

En effet, le patrimoine génétique, la nature de l'agent stressant et le type de réponse immunitaire générée sont tous des facteurs qui interagissent et qui déterminent la direction qu'impose le stress à l'évolution de la maladie cancéreuse. Aussi faut-il savoir que le cancer est un groupe de maladies avec une multitude de causes et de complications secondaire (Masmoudi *et al.*, 2007).

2.7. Effet du stress sur le développement du SIDA

Le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) est une maladie grave. La santé est une cause de stress pour plusieurs personnes atteintes du sida. Le poids de vivre avec une maladie chronique peut être très lourd : l'horaire stricte de la prise de médicaments, avoir à gérer les symptômes, les nombreux rendez-vous, les nombreux malaises que ça peut provoquer, et le simple fait de devoir l'assumer font en sorte que la maladie soit des fois une véritable affliction [2].

Les lésions du système endocrinien, dont la description est récente à partir de données d'autopsie, ont motivé certains auteurs à entreprendre des études sur l'exploration fonctionnelle des glandes endocrines chez les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Au niveau de la surrénale, un hypercortisolisme d'adaptation au stress est observé au stade précoce de la maladie, tandis qu'une insuffisance surrénalienne périphérique, quoique rare, s'installe au stade tardif (Nduwayo, 1992).

Des auteurs se sont intéressés particulièrement à l'impact des hormones dites de stress sur la progression de l'infection à le VIH. Ces mêmes auteurs ont développé un modèle *in vitro* pour évaluer les effets des hormones de stress tels que : le cortisol, l'ACTH et la β endorphine sur la progression de la maladie et particulièrement sur l'activité des cellules NK. Selon cette étude, l'administration exogène et directe de la β endorphine sur une mixture de cellules immunitaires, n'affecte pas l'activité des cellules NK, alors que le cortisol et l'ACTH, inhibent l'activité de ces cellules chez les patients infectés par le VIH. Cette étude a mis en évidence l'implication des neurohormones dans l'évolution de la maladie du SIDA (Bousta et Radja, 2001).

Partie II. Etude expérimentale

Matériel et méthode

Notre travail expérimental a été réalisé en grande partie au niveau de laboratoire d'immunologie à l'université du 8 mai 1945 de Guelma ; cependant, les résultats relatifs à la formule de numération sanguine (FNS) ont été effectués par le laboratoire d'analyses médicales privé « Dr : Hafid Benmarce Kamel ». Les coupes histologiques ont été effectuées et interprétées par le laboratoire d'ANAPATH privé Dr. H. BELKHAMSA.

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

Le modèle expérimental utilisé dans notre étude correspond à des souris blanches (*Mus musculus*) femelles âgées de 3 à 6 semaines pesant entre 28 et 35 grammes. Les souris ont été obtenues de l'Institut de pharmacologie expérimentale de la wilaya de Constantine.

Ces animaux sont des mammifères dont le génome reste assez proche de celui de l'homme (99% de gènes homologues entre l'homme et la souris).

1.2. Conditions d'élevage

Les souris ont été élevées dans des cages en polypropylène dressés à l'intérieur par des copeaux qui sont changés chaque jour. Les souris ont été maintenues dans une salle calme à une température et photopériode naturelle. Leur besoin alimentaire journalier est composé d'aliment riche en graine, du pain rassis et de l'eau (figure 6). Les manipulations pratiquées sur ces souris sont effectuées en respectant leur bien-être, excluant tout état de stress susceptible d'interférer avec les résultats.

Ces souris ont été soumises à une période d'adaptation de 07 jours environ.



Figure 6 : Enceinte d'élevage des souris.

2. Méthode

2.1. Protocole expérimental

Afin de réaliser la partie expérimentale de notre travail, nous avons établi un protocole qu'on peut le résumer dans la figure :

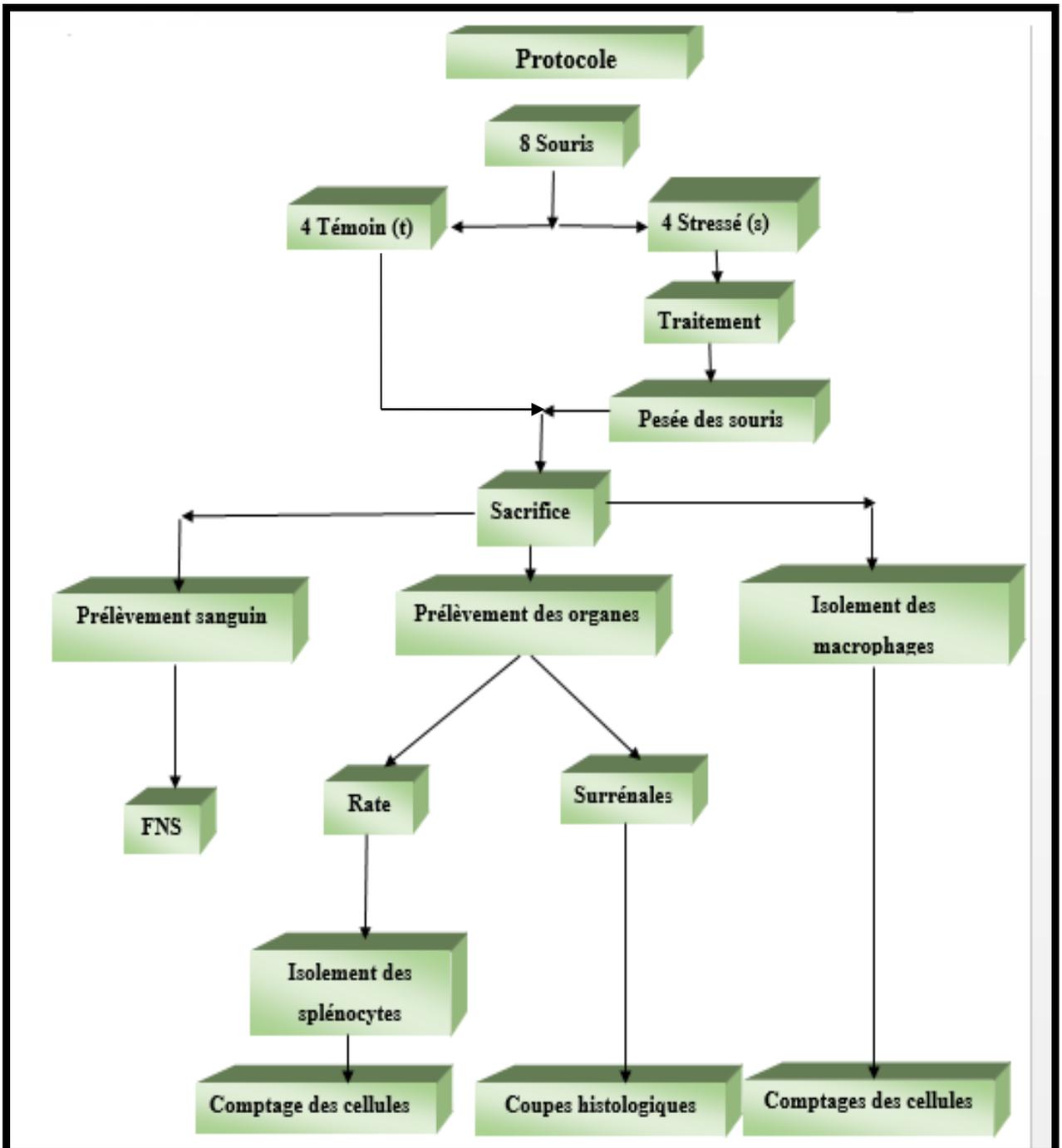


Figure 7 : Schéma explicatif du protocole expérimental.

2.2. Induction

Le modèle de stress utilisé au cours de ce travail correspond au stress par contention ou réduction maximale de l'espace (appelé également par immobilisation, contrainte, ou confinement) (Rammal, 2008). Ce modèle induit un stress physique à prédominance émotionnelle dans le sens où le malaise, la gêne ou l'inconfort provoqué par la contention sont secondaires à l'appréciation ou l'évaluation cognitive de l'incapacité de se mouvoir. Ce modèle présente, en plus de sa validité scientifique, un aspect éthique acceptable par la communauté scientifique (Calvez *et al.*, 2008).

Le dispositif du stress par contention consiste à introduire la souris dans un **restrainer** (un tube cylindrique de 2,5 cm de diamètre adapté à la souris). Tout au long de ce cylindre, sont disposées plusieurs petites fentes munies de petites portes guillotines pour l'ajustement de l'espace à la taille de l'animal (figure 8).



Figure 8 : Dispositif du stress par contention (Restrainer)

- **Procédure de l'application du stress par contention**

Une application de stress aigu (2h) a été réalisée au cours de ce travail. Lors de la séance du stress, la souris est introduite dans ce tube pendant une seule durée de deux heures, et l'immobilisation totale au sein de ce cylindre est obtenue par une réduction maximale de l'espace grâce aux portes guillotines (Rammal, 2008). Le sacrifice de l'ensemble des souris précédées par la pesée des animaux est réalisé après la fin de la durée de traitement, puis on procède aux différentes analyses : Le prélèvement sanguin, la pesée des différents organes, l'énumération cellulaire et la réalisation des coupes histologiques.

2.3. Prélèvement sanguin

Après avoir égorgé les souris, une quantité de sang est prélevée puis recueillie dans des tubes à EDTA (figure 9 : A+B), destinée à la réalisation de la FNS (formule numérique sanguine).



Figure 9 : Récupération du sang.

2.4. Prélèvement des macrophages péritonéaux

Les macrophages péritonéaux sont isolés selon la méthode de Churchill *et al.* (1976). L'animal est tout d'abord déposé sur le dos puis son abdomen est essuyé avec de l'éthanol à 70%, ensuite on procède à la réalisation d'une petite ouverture au milieu de l'abdomen juste au-dessous de la peau, une quantité de 3 ml de PBS (voir annexe) est injectée avec une seringue dans la cavité péritonéale (figure 10). Après un léger massage d'environ 5 minutes on prélève le liquide par aspiration, ce dernier est ensuite placé dans un tube puis

centrifugé 5 minutes à 1500 rpm, Le culot issu a été remis en suspension dans 3ml de PBS et centrifugé 5 minutes à 1500 rpm (répété 2 fois).

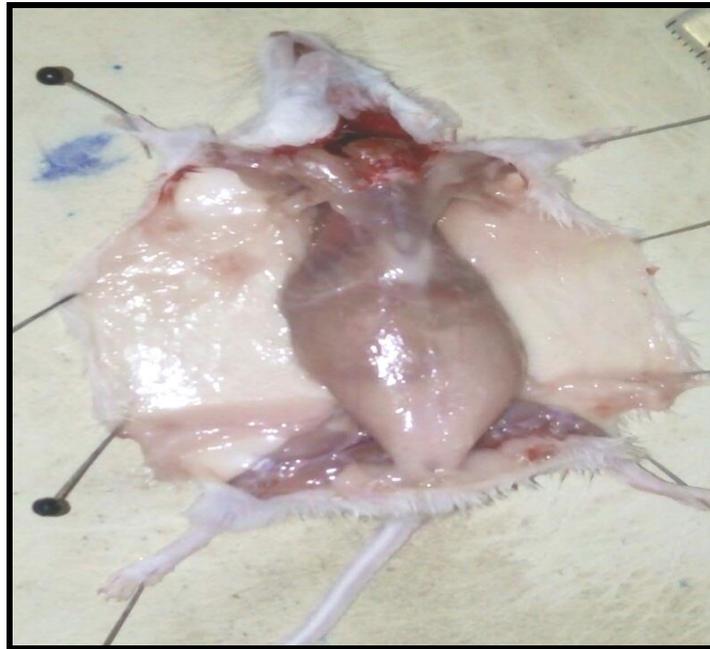


Figure 10 : Le péritoine de la souris après injection du PBS.

A la fin, la détermination du nombre des cellules dans la suspension cellulaire est réalisée après avoir dilué 100 μ l de cette dernière dans 900 μ l de bleu de trypan (voir annexe), on procède ensuite au comptage des macrophages péritonéaux à l'aide d'une cellule Malassez sous microscope à l'objectif (X40). Notant que les cellules mortes sont colorées en bleu (figure 11).



Figure 11 : Des macrophages péritonéaux sous microscope (X10).

Le nombre des macrophages péritonéaux par litre est calculé selon l'équation suivante :

$$N = (n / v) f$$

Avec, N : Nombre de cellules par litre.

n : nombre de cellules comptées.

V : Volume de comptage en litre.

F : Facteur de dilution

2.5. Prélèvement des organes

Après le sacrifice et dissection des souris, les glandes surrénales et la rate sont prélevés et pesés à l'aide d'une balance de précision (figure 12).



Figure 12 : A) Des surrénales sous la loupe binoculaire ; B) La rate.

2.6. Isolements des splénocytes

La rate est récupérée, pesée, et placée dans une boîte de pétrie contenant 3 ml de solution du PBS. Ensuite elle est découpée à l'aide de deux pinces (figure 13).

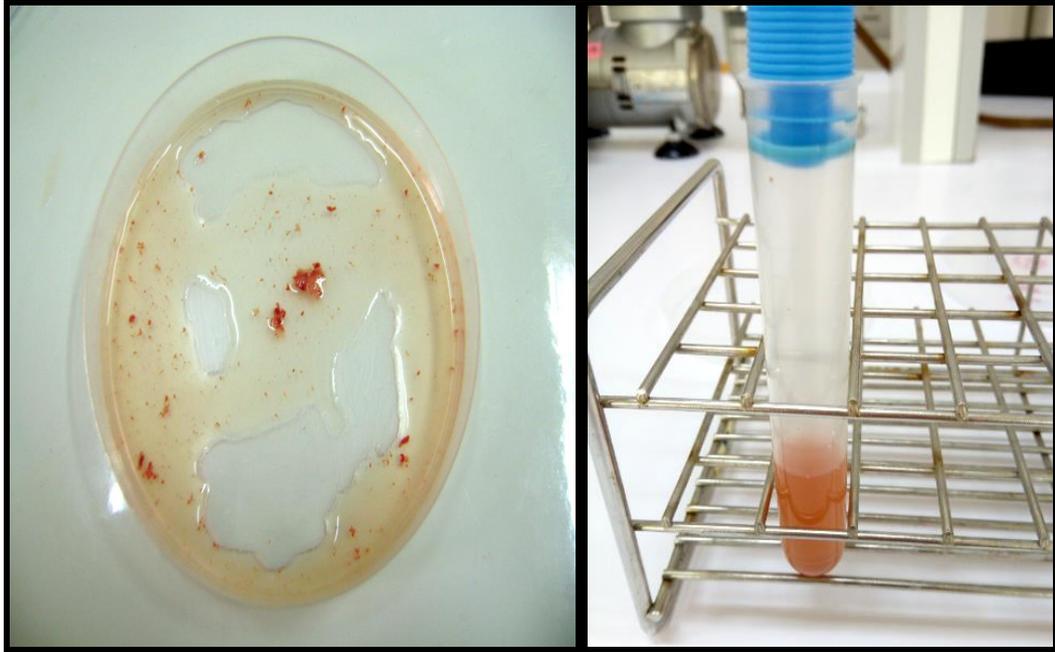


Figure 13 : Suspension cellulaire d'une rate.

La suspension cellulaire est mise dans un tube en polypropylène, pour la centrifuger 3 minutes à 100 rpm, le surnageant est récupéré puis, centrifugé 10 minutes à 1500rpm. Ensuite le culot est remis en suspension dans 0.5 ml de solution du PBS + 4.5ml de la solution de lyse du globule rouge.

Après une incubation de 10 minutes la suspension est ensuite centrifugée 10 minutes à 1500 rpm, ensuite une quantité de 3 ml de PBS est ajoutée au culot puis centrifugée 10 minutes à 1500 rpm, cette étape est répétée 2 fois en ajoutant au dernier culot 3 ml de PBS dont on a prélevé 100 μ l dans le tube contenant une quantité de 900 μ l de bleu de trypan (Daun *et al.*, 1995 ; Ducan *et al.*,1995).

Enfin une goutte de la solution obtenue est fixée sur une cellule de Malassez afin de déterminer le nombre des splénocytes dont le comptage se fait sous un microscope photonique (X40) (figure 14).

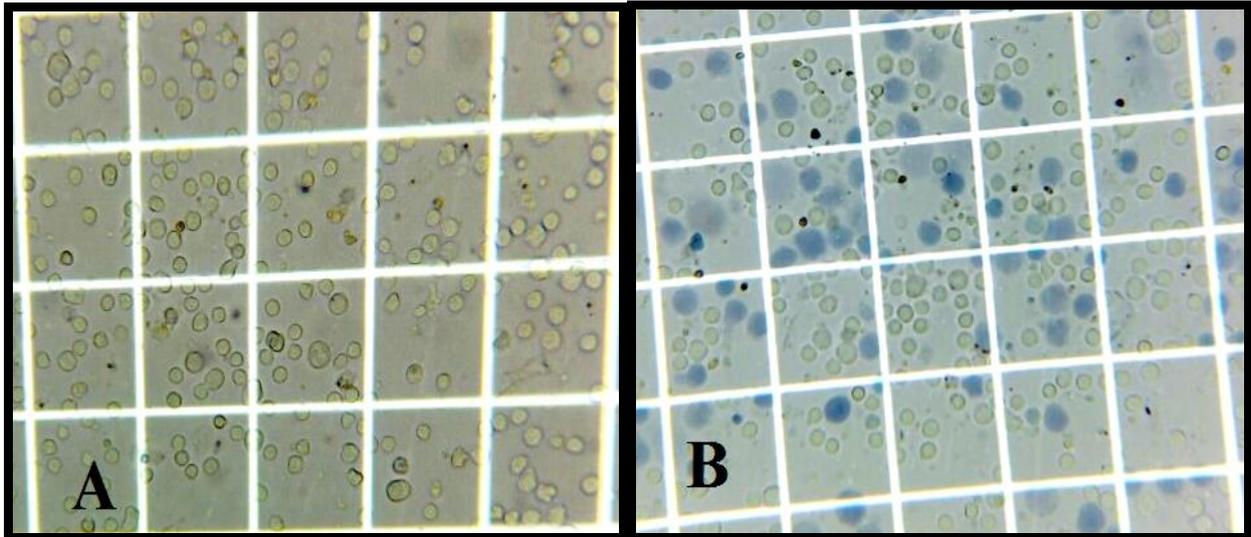


Figure 14 : Des splénocytes sous microscope (X40) : A) splénocytes sans coloration ;
B) splénocytes colorés avec du bleu de trypan.

2.7. Préparation des coupes histologiques

Afin de réaliser des coupes histologiques pour une analyse anatomique, les glandes surrénales des souris stressées ont été prélevées et conservées dans le formol 10% ils ont été ensuite orientés vers le laboratoire d'ANAPATH privé Dr. H. BELKHAMSA.

2.8. Analyse statistique

Pour chaque lot, nous avons calculé la moyenne arithmétique(X) et l'erreur standard (SEM) à la moyenne ($X \pm SEM$). La signification statistique de la différence entre deux moyennes est évaluée par le test **t** de **Fisher-Student**. La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative si la probabilité p est inférieure à 0,05 (*) ; elle est très significative si p est inférieure à 0,01(**) et hautement significative si p est inférieure à 0,001(***)).

Résultats et discussion

1. Variation du nombre des globules blancs

Les résultats représentés dans la figure 15 indiquent une diminution non significative dans le nombre des globules blancs chez les animaux stressés par rapport aux témoins (S : 4.89 ± 0.75 ; T : 6.77 ± 1.50).

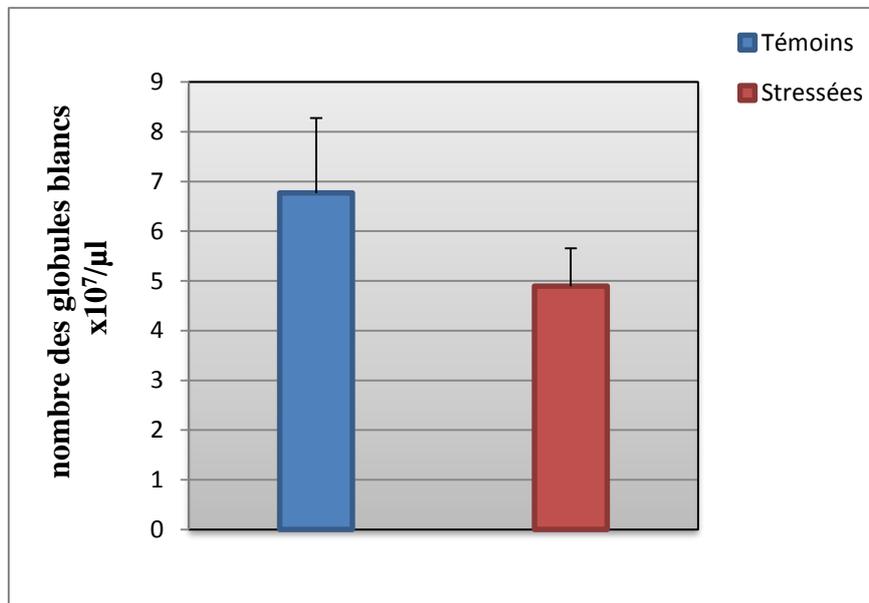


Figure 15 : Variation du nombre des globules blancs

Variation du nombre des globules blancs après une exposition unique à un stress de contention (n=8 souris femelles), Les résultats montrent une diminution non significative du nombre des globules blancs.

La diminution des leucocytes dans le sang périphériques est suite à leurs transmission vers la peau, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse afin de préparer l'organisme à toute attaque potentielle (Dhabhar et MC Ewen, 1997). Cependant, Ces résultats, sont en accord avec les études citées dans le deuxième chapitre, qui indiquent que l'induction d'un stress de contention entraîne des ulcères et des lésions gastriques. On suppose que les globules blancs ont migré vers ces sites d'infection et cette supposition est prouvée par le travail de (Mairif et Bouguenoune, 2010).

2. Variation du nombre des lymphocytes, granulocytes et des monocytes

Les résultats illustrés dans la figure 16 ont mis en évidence une diminution significative du nombre des lymphocytes des souris stressées par rapport aux témoins (S : 3.01 ± 0.918 ; T : 5.15 ± 0.919), une diminution non significative des monocytes des traitées par rapport au témoin (S : 0.50 ± 0.14 ; T : 0.59 ± 0.15). Cependant, nous avons enregistré une augmentation du nombre des granulocytes des souris stressées par rapport aux témoins (S : 1.61 ± 0.63 ; T : 1.01 ± 0.54).

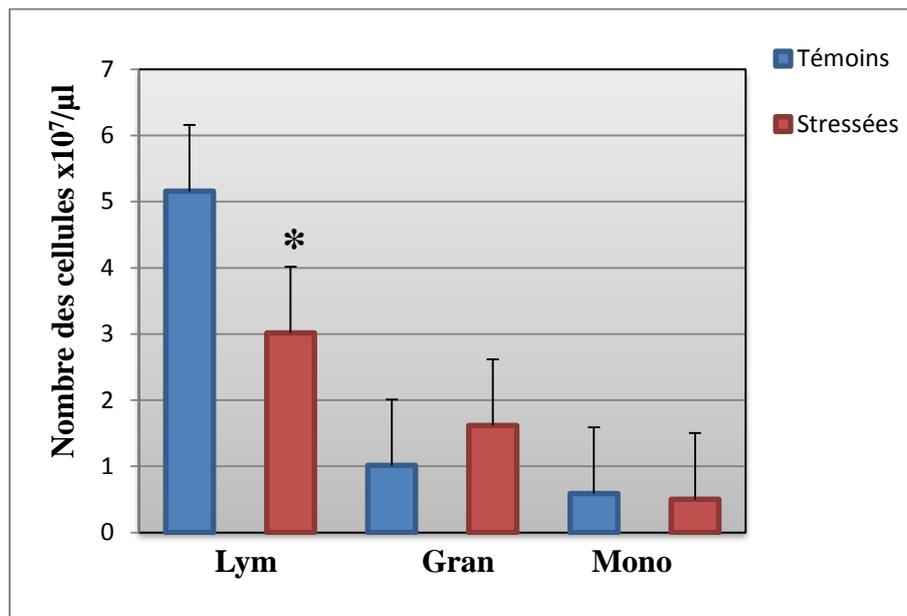


Figure 16 : Variation du nombre des lymphocytes, des granulocytes et des monocytes

Variation du nombre des lymphocytes, granulocytes et monocytes après une exposition unique à un stress de contention (n=8 souris femelles), Les résultats montrent une diminution significative du nombre des lymphocytes. La différence significative ($P < 0.05$) par rapport au témoin.*

Sous l'effet des glucocorticoïdes, les lymphocytes et les monocytes migrent vers les ganglions lymphatiques et la muqueuses (peau, tube digestif, ...etc.). Cette migration conduit à une diminution du nombre de lymphocytes et de monocytes et a une migration des polynucléaires dans le compartiment sanguin (Merlot, 2004).

En effet les résultats obtenus révèlent que la réduction du nombre des lymphocytes est probablement causée par l'effets immunosuppresseurs directs des glucocorticoïdes sur la réponses de type cellulaire (particulièrement les cellules TC4), en favorisant la réponse

humorale (Bousta- Er, 2001 ; Tamada *et al.*, 1998 ; Gagnier, 2004 ; Dhabhar *et al.*, 1995). En outre le stress diminue également la capacité de ces lymphocytes à proliférer en inhibant la production d'une cytokine nécessaire à leurs activation et à leurs division qui est l'interleukines-2 (Merlot, 2004).

Cependant l'élévation cellulaire des granulocytes a été constaté par (Rammal, 2008), ce qui indique une perturbation de la réponse non spécifiques de la défense immunitaire. Selon nos résultats et les travaux antérieurs du (Dhabhar *et al.*, 1995), On suppose que cette augmentation est caractérisée par l'élévation du nombre des neutrophiles.

3. Variation du nombre des macrophages péritonéaux

Concernant les résultats des macrophages péritonéaux présentés dans la figure 17, on a souligné une augmentation significative du nombre de ces cellules chez les souris stressées par rapport aux témoins. (S : 201.68 ± 26.37 ; T : 26.5 ± 12.56).

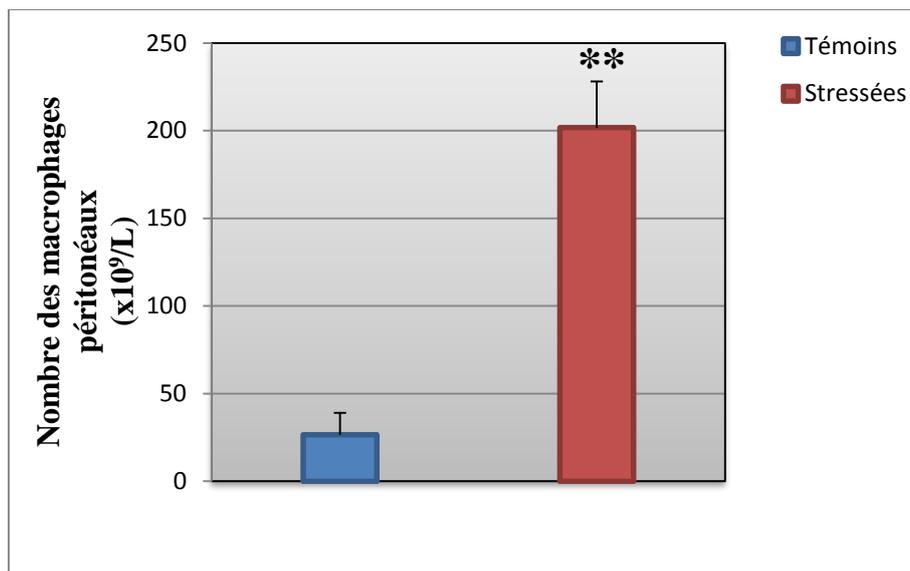


Figure 17 : Variation du nombre des macrophages péritonéaux chez les témoins et les stressées.

*Variation du nombre des macrophages après une exposition unique à un stress de contention (n=8 souris femelles), Les résultats montrent une augmentation significative du nombre des macrophages. La différence significative (**P<0.01) par rapport au témoin.*

On suppose que l'élévation du nombre des macrophages péritonéaux est suite au recrutement des lymphocytes des différents réservoirs tel que la rate. Cette migration est due aux états inflammatoires remarquables au niveau des intestins après application d'un stress aigu de nage forcée (Mairif et Bouguenoune, 2010).

4. Variation du nombre des splénocytes

Les résultats représentés dans La figure 18 révèlent que le nombre des splénocytes a connu une diminution non significative chez les souris stressées par rapport au témoins (S : 20 ± 4.94 ; T : 24.75 ± 6.64).

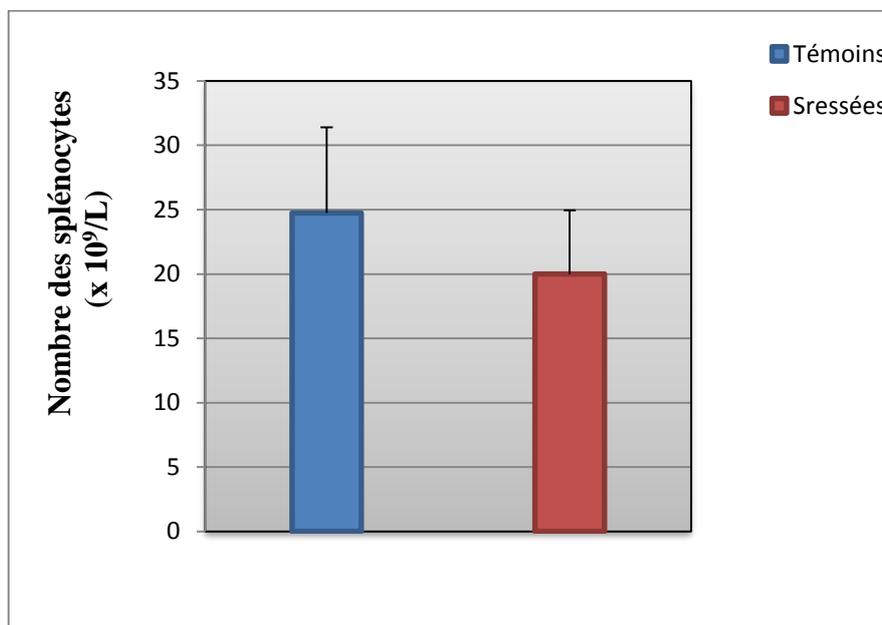


Figure 18 : Variation du nombre des splénocytes chez les témoins et les stressées.

Variation du nombre des splénocytes après une exposition unique à un stress de contention (n=8 souris femelles), Les résultats montrent une diminution non significative du nombre des splénocytes.

On a constaté une diminution non significative du nombre des splénocytes et ces résultats sont confirmés par (Merlot, 2004). Cette diminution peut être due au recrutement de lymphocytes de la rate vers le sang (Rai et al., 2003).

5. Variation du poids relatif de la rate

Les résultats représentés par la figure 19 montrent une variation du poids relatif de la rate sous l'effet d'un stress aigu de contention. Ce poids a connu une diminution non significative chez les souris stressées par rapport aux témoins (S : 3.03 ± 0.69 ; T : 3.26 ± 0.58).

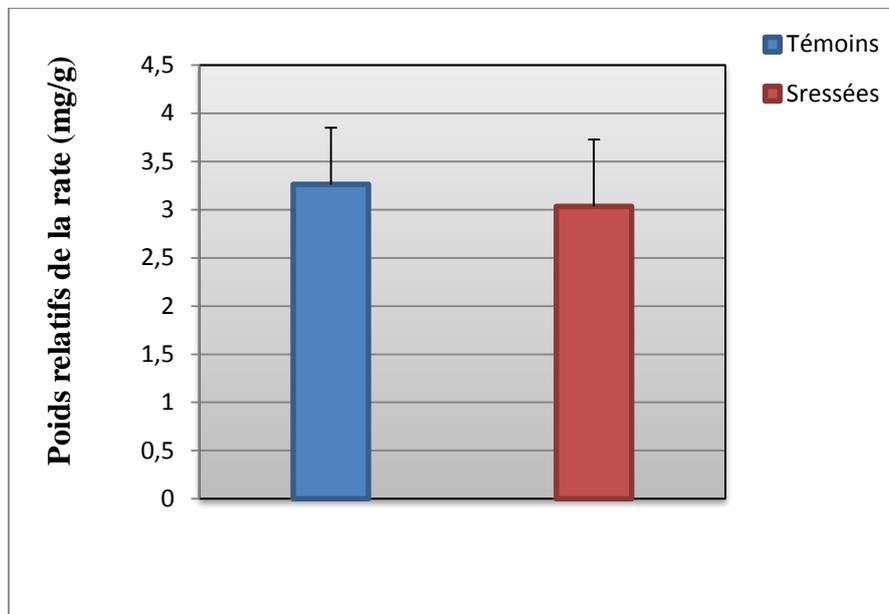


Figure 19 : Variation du poids relatif de la rate des témoins et des stressées.

Variation du poids relatif de la rate après une exposition aigu au stress de contention (n=8 souris femelles). Les résultats montrent une diminution non significative du poids de la rate des stressées par rapport aux témoins.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs travaux antérieurs qui montrent que la réduction du poids de la rate est dû à la migration des leucocytes de la rate vers le sang périphérique suite à l'activation du système nerveux sympathique en réponse au stress qui se traduit par une compression de l'organe (Rai et al., 2003 ; Merlot, 2004 ; Halaoui, 2014).

6. Variation du poids relatif des surrénales

Les résultats illustrés dans la figure 20 ont montré que la moyenne du poids relatif des surrénales des souris stressées est supérieur à ceux des témoins (S : 0.31 ± 0.025 ; T : 0.19 ± 0.042).

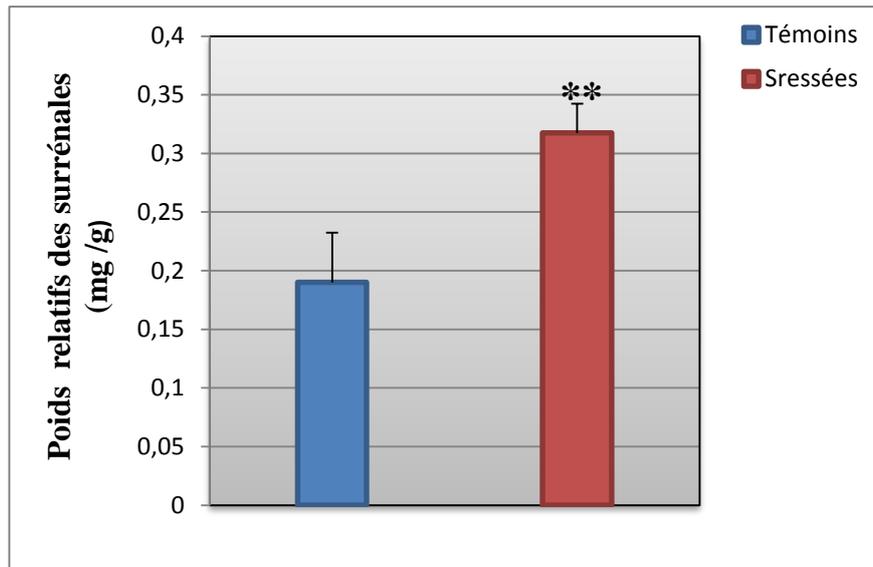


Figure 20 : Variation du poids relatif des surrénales des témoins et stressés.

*Variation du poids relatif des surrénales après une exposition aiguë au stress de contention (n=8 souris femelles). Les résultats montrent une augmentation significative du poids des surrénales des stressées par rapport aux témoins. La différence significative (** $P < 0.01$).*

L'augmentation du poids des glandes surrénales suite à l'exposition à un stress aigu. Ces résultats sont en accord avec ceux de (Bousta-ER, 2001 ; Calvez, 2001). Cette hausse du poids est provoquée par une dilatation vasculaire au niveau de la médullosurrénale (Bousta-Er, 2001).

En effet, après réalisation des coupes histologiques, on a constaté une hypertrophie générale de la glande surrénale (au niveau de différentes parties du cortex et de la médulla) (figure 22). Cet élargissement est accompagné d'un développement de noyaux. Cependant, au niveau de la médullosurrénale, on a trouvé une congestion vasculaire (figure 25). On suppose que cette dernière est la cause principale de l'hypertrophie. Cette congestion vasculaire est accompagnée d'une lyse cellulaire, et une hémorragie qui apparaît plus précisément au niveau de la fasciculée (figure 24).

Au niveau de la médullosurrénale, on a remarqué une élévation du nombre de vésicules de sécrétion des catécholamines, ce qui a induit un accroissement du volume des cellules chromaffines. En effet, on a constaté aussi au niveau des cellules de la fasciculée, une augmentation du nombre des vésicules de sécrétion des corticoïdes (figure 25). Ces constatations sont prouvées par les travaux de (Bousta-ER, 2001).

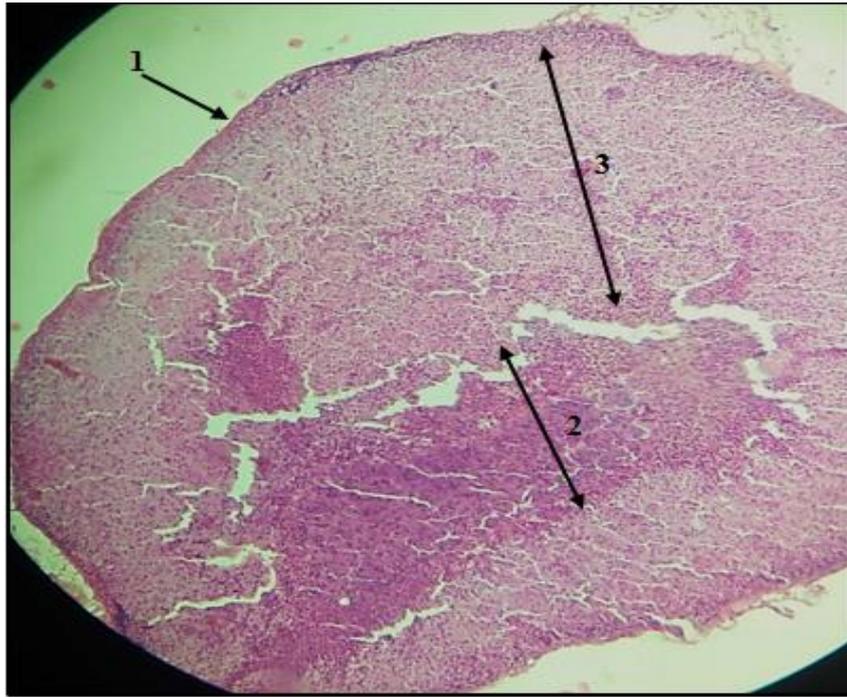


Figure 21 : Coupe histologique de la glande surrénale d'une souris témoin (X100)

(1 : Capsule ; 2 : Médulla ; 3 : Cortex)

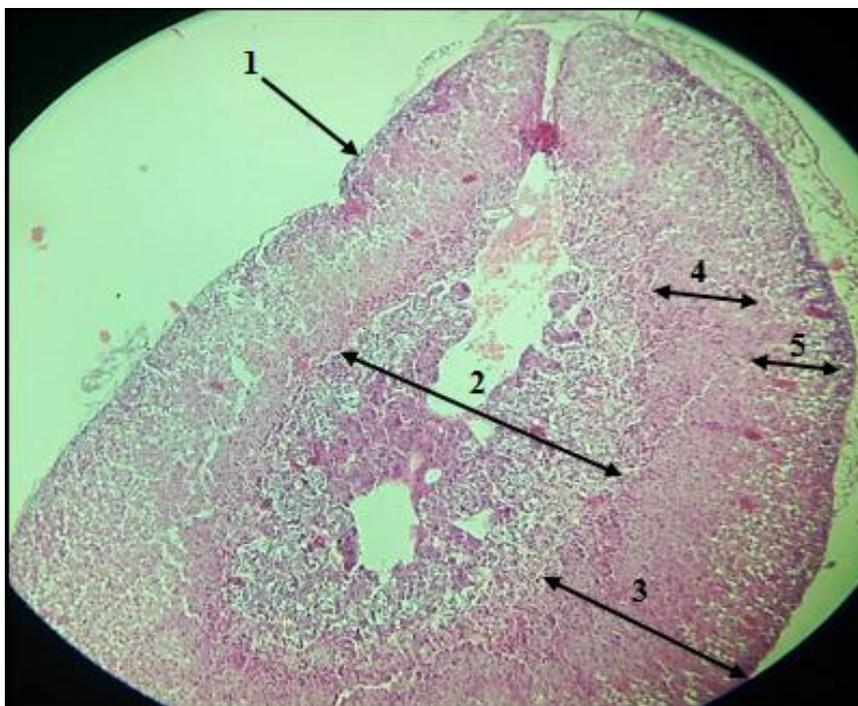


Figure 22 : Coupe histologique de la glande surrénale après application d'un stress aigu de contention (pendant 2h) (X100)

(1 : Capsule ; 2 : Médulla ; 3 : Cortex ; 4 : Réticulée ; 5 : Fasciculée)

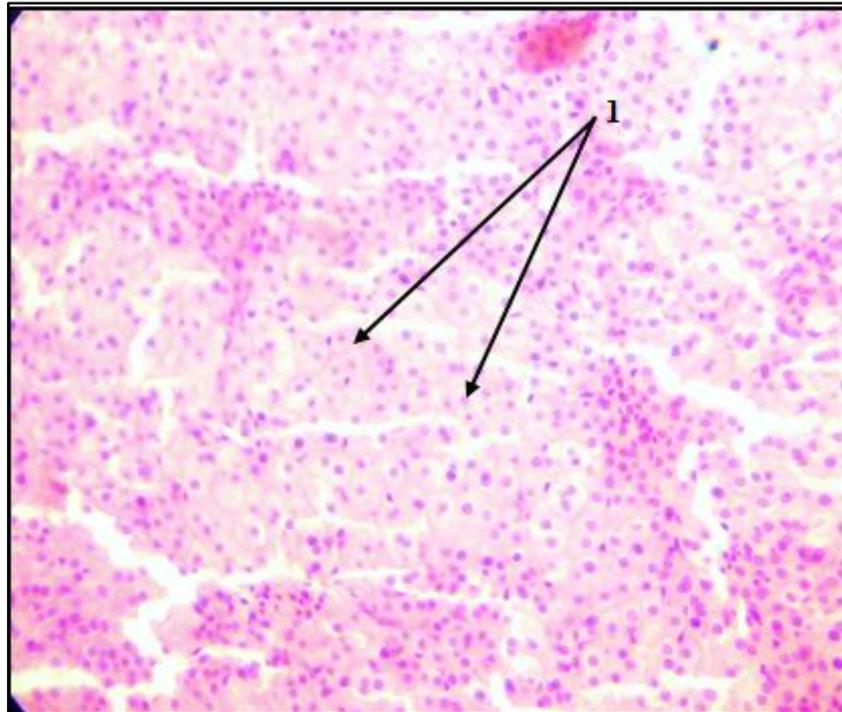


Figure 23 : Coupe histologique de la glande surrénale d'une souris témoin (X400)
(1 : Cellules chromaffines)

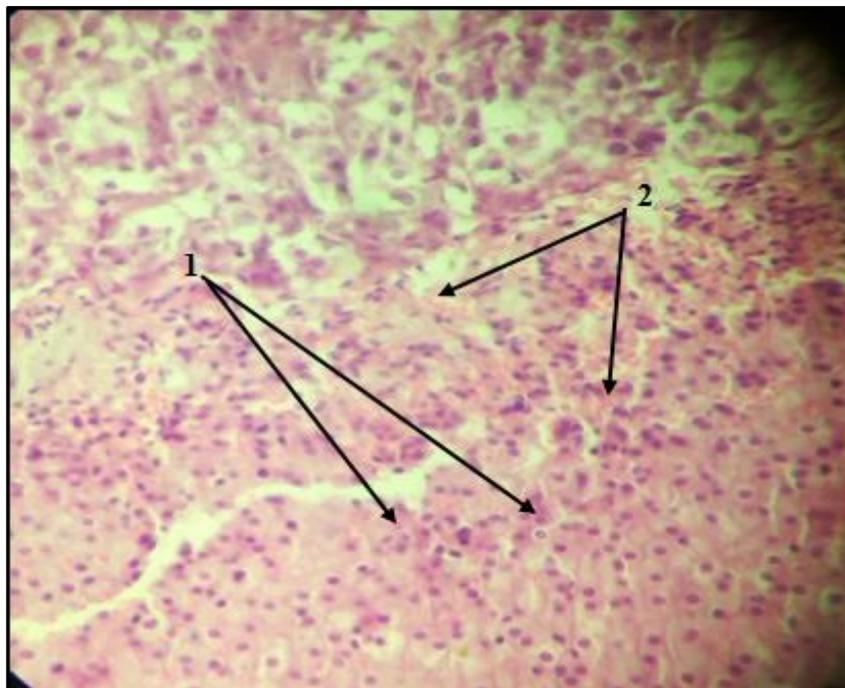


Figure 24 : Coupe histologique de la glande surrénale après application d'un stress aigu de contention (pendant 2h) (X400)
(1 : Cellules chromaffines lysées ; 2 : Hématies)

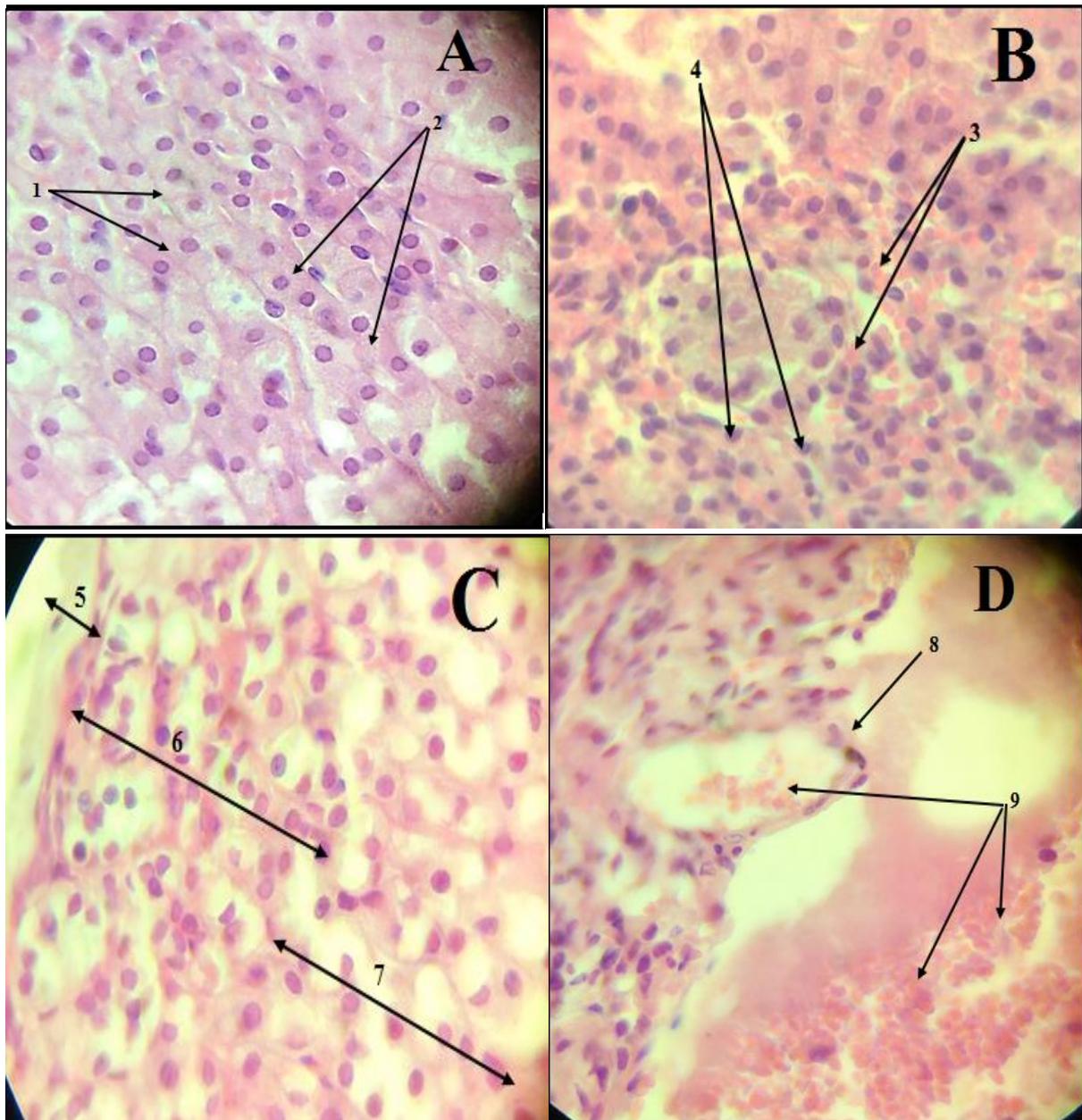


Figure 25 : Coupes histologiques de la glande surrénale après application d'un stress aigu de contention (A : Fasciculé, B : médullosurrénale, C : Corticosurrénale, D : vaisseau a la médullosurrénale) (X1000)

(1 : Cellules fasciculaires ; 2 : Vésicules de sécrétion des corticoïdes ; 2 : Hématies ;
4 : Cellules médullaires lysées ; 5 : Capsule ; 6 : Fasciculée ; 7 : Réticulée ; 8 : Vaisseau ;
9 : Plage d'hématies)

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le stress est perçu de nos jours comme le « mal du siècle » ; un stress intense se traduit par un effort usure de l'organisme, qui affecte la santé, or plusieurs études dont la nôtre ont 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 par l'application du test de contention en utilisant des souris blanches comme matériel biologique. Ainsi nous avons procédé à des techniques d'isolement cellulaires, et histologiques.

Les résultats obtenus après l'induction du stress de contention ont révélé une diminution du poids de la rate et du nombre des splénocytes, aussi un décroissement du nombre des cellules sanguines (lymphocytes circulantes, globules blanc). Par contre il y a eu une augmentation du poids des glandes surrénales ce qui signifie une production accrue de l'hormone corticotrope ayant des effets sur le fonctionnement du système de défense.

Enfin, nous sommes convaincues que notre initiative mérite d'être approfondie par le développement des axes suivants :

- Prolonger la durée du stress.
- Faire une étude avec une taille plus importante de l'échantillon pour mieux spécifier la modulation du système immunitaire en réponse au stress.
- Réaliser une exploration hormonale, confirmant la communication entre les différents systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire.

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.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Algava E et al** (2011). Stress au travail et santé. P 202-210.
2. **Bach J.F. et Chatnoud**, (2002). L'immunologie. 4^{ème} édition, 370 P.
3. **Bailey, Michael T., Scot E. Dowd, Jeffrey D. Galley, Amy R. Hufnagle, Rebecca G. Allen, and Mark Lyte.** (2011). Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity* 25 (3): 397–407.
4. **Bergereau, Emilie.** (2010). Role des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Toulouse.
5. **Bousta-Eraji, Dalila.** (2001). Effets Du Stress Expérimental Sur Les Réponses Comportementales, Gastro-intestinales, Immunitaires et Endocriniennes : Implications et Interactions des Récepteurs Opioides et Benzodiazépiniques Dans les Perturbations de L'immunité Cellulaire Chez le Souris Stressé. LORRAINE.
6. **Calvez, J, G Fromentin, N Ballet, D Tomé, and C Chaumontet.** (2008). Comparaison de L'effet D'un Stress de Contention Ou de Nage Forcée Sur La Prise Alimentaire Chez Le Rat 22 (S1) : 103–4.
7. **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.
8. **Churchill WH., Piessens WF. Et David JR.** (1976): Activation of macrophage in suspension culture. In: « Bloom BR. ET David JR. Ed». New-York (San Francisco, London). Edition Academic press; 4417 - 4421.
9. **Goldsby RA., Kindt TJ. Et Osborne BA.** (2000) : Immunologie, le cours de Janis Kuby. Edition Dunod; 660p
10. **Dhabhar FS, McEwen BS.** (1997). Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun*; 11:286–306.

11. **Daun JR., Shepherd DM., Noelle RJ., Burleson GR., Dean JH. Et Munson AE.** (1995): Physical Interactions and Early Signaling between Helper T Lymphocytes and B Lymphocytes. In: «Burleson GR., Dean JH., Munson AE eds». *Methods in immunotoxicology*. Newyork(chichester, Toronto, Singapore).Edition Wiley LissInc; 1: pp469-481.
12. **Ducan DD., Lawrence DA., Burleson GR., Dean JH. Et Munson AE.** (1995): T Cells and Cloned and Transformed T- Cell Lines to Assess Immune Function. In: « Burleson GR., Dean JH., Munson AE eds». *Methods in immunotoxicology*.
13. **Delévaux, I., A. Chamoux, and O. Aumaître.** (2013). Stress et auto-immunité. *La Revue de Médecine Interne* 34 (8) : 487–92.
14. **Espinosa E. et Chillet P.** (2006). *Immunologie*. Ed. Ellipses. Paris. 432p.
15. **Gaignier, Fanny.** (2014). *Modulation de L'immunité Adaptative Murine Par La Micropesanteur Simulée, L'hypergravité Ou Les Stress Chroniques Ultra Légers*. Lorraine.
16. **Halaoui, Meriem.** (2013). *Etude Du Dysfonctionnement Neurobiologique et Physiologique Suite Au Stress de Contention Chez Les Rattes Wistar et Leur Progéniture*. Badji-Mokhtar- Annaba.
17. **Jacque, Claude, and Jean-Michel Thurin.** (2002). Stress, Immunité Et Physiologie Du Système Nerveux. *Médecine/sciences* 18 (11) : 1160–66.
18. **Janeway, Charles A, Kenneth Murphy, Paul Travers, Mark Walport, and Pierre L Masson.** (2009). *Immunobiologie*. Bruxelles : De Boeck.
19. **Jokcimovic, Gordana.** (2009). *Vers Une Unité Psyché Soma : la Voie de La Psychoneuroimmunologie*. NANTES.
20. **Kizkai, Takako, Kenji Suzuki, Yoshiaki Hitomi, Kazuya Iwabuchi, Kazunori Onoé, Hitoshi Ishida, Tetsuya Izawa, Li Li Ji, and Hideki Ohno.** (2001). Activation and Apoptosis of Murine Peritoneal Macrophages by Acute Cold Stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 283 (3): 700–706.

21. **Lydyard, Peter M, Alex Whelan, et Michael Fanger.** (2002). *Immunologie*. Paris : Berti Éd. : Port Royal Livres.
22. **Mairif S., Bougenoun I.** (2010). Les effets du stress sur le système immunitaire. Université 08 Mai 1945 Guelma. P 48-49.
23. **Male, David K.** (2005). *Immunologie : aide-mémoire illustré*. Bruxelles : De Boeck.
24. **Masmoudi, J, I Maalej, D Kallel, J Brahem, and A Jaoua.** (2007). Stress : depression et immunité anti-tumorale, 1–4.
25. **MERLOT.** (2004). Conséquences Du Stress Sur La Fonction Immunitaire Chez Les Animaux D'élevage, INRA Prod. Anim., 4 (17) : 255–64.
26. **Moisan, Marie-Pierre, and Michel Le Moal.** (2012). Le Stress Dans Tous Ses États. *Médecine/sciences* 28 (6-7) : 612–17.
27. **Nduwayo, L., F. Nsabiyumva, C. Osorio Salazar, P. Lecomte, J. L. Guilmot, and J. P. Renard.** (1992). Endocrinological aspects of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Medecine Tropicale : Revue Du Corps De Sante Colonial* 52 (2) : 139–43.
28. **Parham P.**(2003). Le système immunitaire. De Boeck (ed). Bruxelles. Paris. 407p.
29. **PASQUET, Kaëlig.** (2002). Conséquences immunitaires et comportementales du stress : impact sur le parodonte et la maladie parodontale. *Henri Poincaré Nancy* 1.
30. **Rai D., Bhatia G., Patil G., Pal R., Singh S. et Singh H.K,** (2003). Effet des adaptogènes *bacopa* (Bramhi). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75, 823-830.
31. **Rammal, Hassan.** (2008). L'anxiété Trait et Son Lien Avec L'expression Des Sous-Unités Des Récepteurs (GABAA, 5-HT1A, M-Opioides et α 1-Adrénérgiques) et Des Marqueurs Du Stress Oxydatif Au Niveau Du SNC (neurones et Cellules Gliales) et Au Niveau Périphérique (immunité Cellulaire et Humorale). Evaluation Des Effets de Substances Naturelles À Potentiel Cytoprotecteur. Paul Verlaine-Metz.

32. **Tamada, K.; Harada, M.; Abe, K.; Li, T.; Nomoto, K.** IL-4 producingNK1.1+ T cellsare resistant glucocorticoid-induced apoptosis: implications for the Th1Th2 balance.J. Immunol.161:1239-1247', 1998.

Webgraphie

- [1] Anonyme, (janvier 2010) : Le stress et le HIV.

<https://www.pwatoronto.org/french/pdfs/topic-stress+HIV.pdf>

(consulté le 31/05/2017) .

- [2] Docteur B. BENABES, (mai 1999) : Pollens et allergies.

[\[https://www.google.com/search?q=r%C3%A9ponse+immunitaire&client=firefox-b&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjCqLrD4qfUAhWEPPhQKHdsxD_BAQ_AUICigB&biw=1366&bih=657#imgrc=MC3dzcbG9xHdNM:\]](https://www.google.com/search?q=r%C3%A9ponse+immunitaire&client=firefox-b&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjCqLrD4qfUAhWEPPhQKHdsxD_BAQ_AUICigB&biw=1366&bih=657#imgrc=MC3dzcbG9xHdNM:)

(consulté le 05/06/2017).

Annexe

Annexe

Solutions utilisées

Protocole de préparation de la solution de PBS

L'obtention de la solution de PBS nécessite une préparation préalable d'une solution d'HCl et d'NaOH.

- Préparation du NaOH

NaOH : 0.4g.

Eau distillée : 100ml.

- Préparation d'HCl

HCl : 0.93ml.

Eau distillée : 100ml.

- Pour la solution de PBS

Na Cl 8 g

Na₂ HPO₄ 1.15 g

KH₂ PO₄ 0.1 g

Eau distillée 1000 ml

Protocole de préparation de bleu de trépan

Mettre 0.2g du bleu de trypan dans 100 ml d'eau distillée et agiter à l'aide d'un agitateur magnétique puis filtrer ce mélange sur un papier whatman N⁰2.

Protocole de préparation de solution de lyse

Mettre 0.83 g du NH₄ Cl dans 100 ml d'eau distillée puis agiter à l'aide d'un agitateur magnétique et enfin filtrer ce mélange sur un papier whatman N⁰2.

NH₄ Cl 0.83 g

Eau distillée 100 ml

Résumé

Résumé

Le stress est un concept d'une grande actualité mais fort difficile à saisir en raison de la diversité des situations auxquelles il s'applique.

L'objectif de notre travail est d'illustrer l'implication des systèmes neuro endocrinien et immunitaire dans le maintien de l'homéostasie. Plusieurs protocoles de stress chez les souris ont été développés pour étudier les effets du stress environnemental sur le système immunitaire.

Nos expérimentations ont été menées sur des souris *Mus musculus*, afin d'étudier les changements au niveau du système immunitaire suite à un stress aigu de contention.

On a constaté que l'application aiguë d'un stress de contention entraîne une diminution du poids relatif de la rate et une augmentation du poids relatif de la glande surrénale. Ainsi que des perturbations immunologiques caractérisées par une augmentation du nombre des macrophages péritonéaux et des granulocytes et une diminution du nombre des splénocytes, des monocytes, des lymphocytes et des globules blancs.

Les études histologiques ont révélé des altérations structurales au niveau de la glande surrénale, ce qui confirme et explique la variation de certains paramètres étudiés.

Mots clés : Système immunitaire, stress, psycho-neuro-endocrino-immunologie, glucocorticoïdes et catécholamines.

Abstract

Stress is a very topical concept but it's very difficult to grasp, due to the diversity of the situations to which it applies.

The objective of our work is to illustrate the involvement of neuro endocrine and immune systems in the maintenance of the homeostasis. Many protocols on mice have been developed to study the effects of environmental stress on the immune system.

Our experiments have been conducted on *Mus musculus* mice, in order to study the changes at the level of the immune system as a result of an acute restraint stress.

It was found that the application of an acute restraint stress causes a decrease in the relative weight of the spleen and an increase in the relative weight of the adrenal gland. As well as immunological disturbances characterized by an increase in the number of peritoneal macrophages and granulocytes, in addition a decrease in the number of splenocytes, monocytes, lymphocytes and white blood cells.

The histological studies have revealed structural alterations at the adrenal gland, which confirms and explains the variation of some parameters studied.

Key words: Immune system, stress, psycho-nero-endocrino-immunology, catecholamine and glucocorticoid.

تلخيص

الضغط مفهوم معاصر لكن من الصعوبة الإلمام به بسبب تشعب الحالات التي ينطبق عليها .

الهدف من هذا العمل توضيح مدى تأثير الجهاز العصبي والجهاز المناعي ومجموع الغدد المناعية في المحافظة على التوازن البيولوجي الداخلي للعضوية.

العديد من البروتوكولات في لدراسة الضغط العصبي طبقت على فئران التجارب من اجل معرفة مدى تأثير الجهاز المناعي بعد تعرض الفرد لإجهاد ناتج عن تغييرات المحيط. تجاربنا طبقت على فئران التجارب البيضاء قصد دراسة التغيرات الحاصلة على مستوى الجهاز المناعي بعد تعرض هذه الأخيرة الى إجهاد نفسي حاد إثر تقييد حركاتها لمدة ساعتين.

لاحظنا بعد هذه التجربة ان الضغط النفسي الحاد الغير مكرر يسبب نقص في الوزن النسبي لعضو الطحال وزيادة في الوزن النسبي للغدة الكظرية مع ظهور بعض الاضطرابات المناعية تتسم بارتفاع عدد الخلايا البلعمية البيروتنية والخلايا المحبب ونقص في عدد كل من خلايا الطحال أحاديات النواة الخلايا اللمفاوية والكريات البيضاء.

الدراسات الإستولوجية أظهرت تشوهات بنوية على مستوى الغدة الكظرية وهذا ما يثبت ويشرح سبب حدوث بعض التغيرات على مستوى المعايير المدروسة .

الكلمات المفتاح: الجهاز المناعي -الضغط الفسي -المناعة -النفسية-العصبية-الغدية - الهرمونات القشرية السكرية

–الكاتيكولامين