**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 de la Nature et de la Vie

**Filière** : science biologie

**Spécialité /Option :**immunologie appliquée

**Département :** biologie

---

# Thème
# Stress chronique et immunité

---

**Présenté par :**

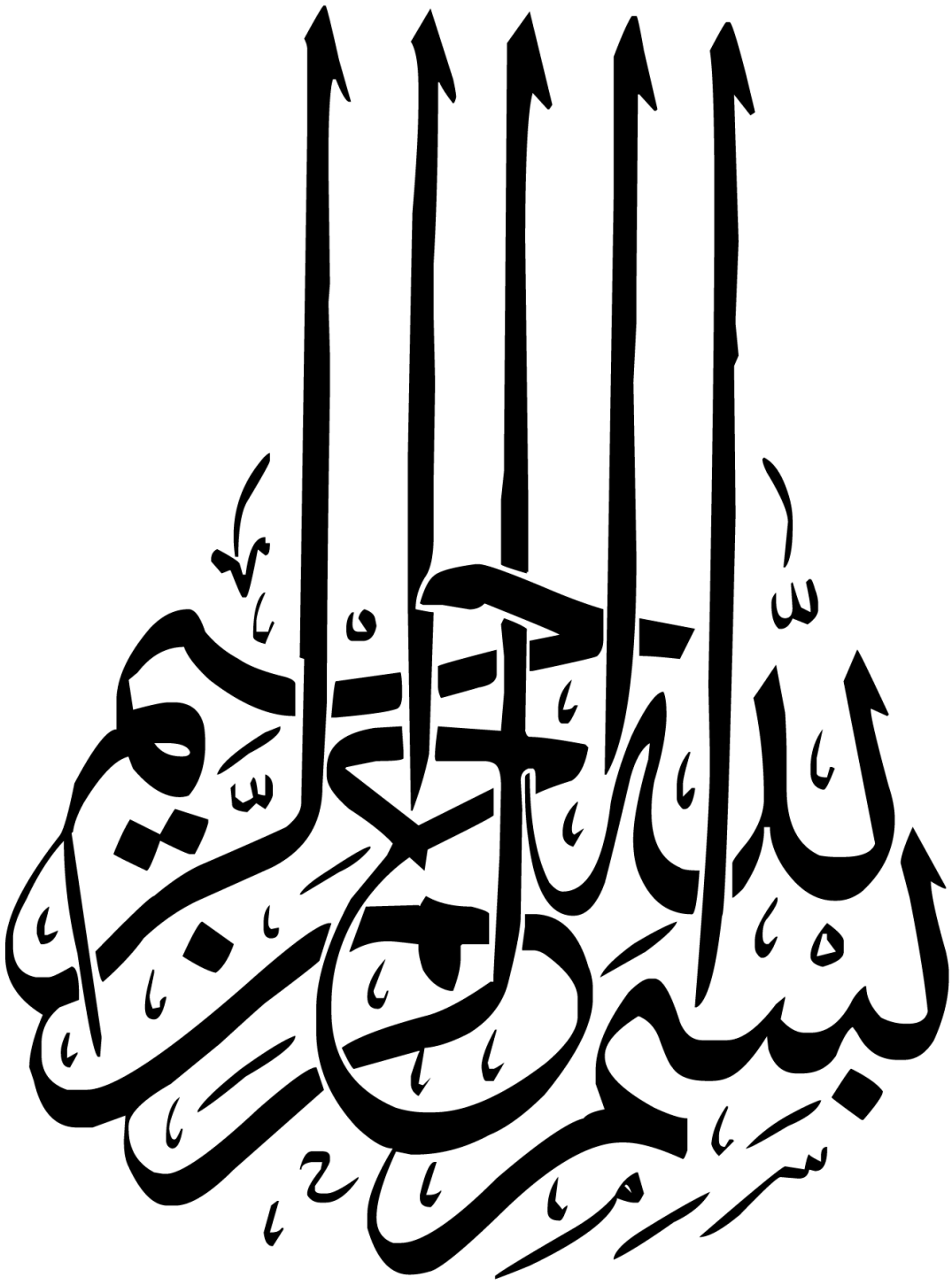
**Bouaicha souheyla**

**Menaiaia Rahma**

**Devant le jury composé de :**

| | | |
|---|---|---|
| **Président(e) : Hami Manel** | **M.C. B** | **Université 8 Mai 1945 Guelma** |
| **Examinatrice : kaidi souade** | **M.C. B** | **Université 8 Mai 1945 Guelma** |
| **Encadreur : MAIRIF Sameh** | **M.C. B** | **Université 8 Mai 1945 Guelma** |

**Juin 2024**


بسم الله الرحمن الرحيم

# *Remercîments*

*Avant tout, nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir accordé la réussite dans nos études. Dieu soit loué, merci beaucoup pour les bénédictions de l'éducation.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, que ce soit de près ou de loin.Merci à tous ceux qui nous ont aidé et soutenu tout au long de la réalisation de notre mémoire.*

*Remerciements particuliers aux membres du jury, Mme Qaidi Souadl' examinatrice et Mme Hami Manal, la présidente, pour avoir accepté d'évaluer notre recherche.*

*Un merci spécial à la superviseure, Dr Mairif Sameh, pour toute l'aide qu'elle nous a apportée pendant la période de préparation du mémoire. Nous vous serons toujours reconnaissants et apprécierons toujours vôtre efforts.*

# *Dédicace*

*A mes parents bien-aimés, merci d'être mon soutien à chaque instant, je vous dédie ma réussite.*

*À mes chers frères, partenaires d'enfance et partisans de la réussite, je vous dédie la joie de mon diplôme.*

*À mon honorable famille, source d'affection et de soutien, je vous présente le fruit de mes efforts et la joie de mon cœur.*

*À celle qui m'a appris le sens d'une vraie famille, je dédie cette humble réalisation.*

*Merci, ma famille, d'avoir rendu mon voyage plus facile et plus beau. Je vous dédie la joie de mon diplôme.*

*À mes chers amis, compagnons de chemin et soutiens en toute situation, je vous dédie la joie de l'obtention du diplôme.*

*Merci, mes amis, d'avoir rendu mon voyage d'études agréable et plein de souvenirs. Je vous dédie ma réussite.*

*A ceux qui ont été comme une seconde famille, je vous dédie le fruit de mes efforts et la joie de mon cœur.*

*À ceux qui ont partagé mes rires et mes larmes et qui m'ont encouragé à chaque étape, je vous dédie la joie de mon diplôme.*

*Merci, mes amis, d'être avec moi à chaque instant. Je vous dédie cette réalisation.*

***Souheyla***

# *Dédicace*

*À ceux que personne dans l'univers ne peut égaler, à ceux que Dieu nous a ordonné d'honorer, à ceux qui ont tant donné et donné ce qui ne peut être rendu, voici les paroles pour vous, ma chère mère et mon cher père, que je dédie cette recherche à vous ; Vous avez été mon meilleur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*A vous je dédie cet effort et cette recherche. Vous avez toujours été mon inspiration, je suis vos traces, et avec vos connaissances je suis, ma mère et mon père, je vous remercie beaucoup pour ce que vous m'avez apporté tout au long de ma période.*

*Mes études, et pour avoir mené à bien cette recherche.Aux plus hauts signes du don humain, mes chers père et mère, je dédie le fruit de mon effort représenté dans cette humble recherche, que je sois pour vous une source de fierté.*

*À mes amis fidèles, qui n'ont jamais cessé de m'offrir aide, assistance et soutien dans les circonstances les plus difficiles : je dédie cette recherche.À ceux qui ont tendu la main dans les moments de faiblesse, insatisfaits de ma soumission, je dédie cette recherche. À vous, mes amis solidaires, dans les circonstances les plus sombres, je dédie mon moment de joie.À tous les amis des routes, difficiles et faciles, sombres et claires, je dédie cette recherche, car j'offre cette dédicace comme une expression de ma gratitude pour leur présence dans ma vie.*

***Rahma***

# Sommaire

Liste de Figure

Liste desTableaux

Liste des abréviations

Introduction ..... 1

**Chapitre I : Le stress**

Historique ..... 3

1.Définition de stress ..... 3

2. Types de stress ..... 4

2.1. Stress aigu ..... 4

2.2. Stress chronique ..... 4

2.3. Stress cumulatif ..... 4

3.Facteurs de stress ..... 4

3.1. Les stimuli cognitifs ..... 4

3.2. Les stimuli non cognitifs ..... 5

4. les causes de stress ..... 5

4.1. Les causes biologiques du stress ..... 5

4.2. Les causes socio-culturales du stress ..... 5

5.Les pahse de stress ..... 6

5.1. La réaction d'alarme (phase initiale) ..... 6

5.2. Phase de résistance (phase d'adaptation) ..... 7

5.3. Phase d'épuisement ..... 7

6.Les réponses au stress ..... 7

7.Diagnostic ..... 9

8. Les signes et symptômes du stress ..... 9

**Chapitre II : Le système immunitaire**

1. Définition de système immunitaire ..... 12

2.les éléments de systèmes immunitaires ..... 12
2.1.les organes lymphoïdes ..... 12
2.1.1.les organes lymphoïde centrale ..... 12
•La moelle osseuse ..... 12
•Le thymus ..... 12
2.1.2. Les organes lymphoïdes périphériques ..... 13
•les ganglions Lymphatiques ..... 13
• La rate ..... 14
• Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses ..... 15
2.2. Les cellules immunitaires ..... 15
2.2.1. La lignes lymphoïdes ..... 15
•Les Lymphocyte B ..... 15
• les lymphocytes T ..... 16
•les cellules Nk ..... 16
2.2.2. La lignes myéloïde ..... 16
•Les granulocytes ..... 16
• Les neutrophiles ..... 16
• les Eosinophiles ..... 16
•les basophiles ..... 17
•Les mastocytes ..... 17
•Lesmonocyte ..... 17
•Les macrophage ..... 17
•Les cellules dendritiques ..... 17
2.3. Les substances solubles ..... 19
•Immunoglobuline ..... 19
•Les cytokines ..... 19
• Le complément ..... 19
3. La réponse immunitaire ..... 19

**Chapitre III : Effets du stress chronique sur l'organisme et sur le système immunitaire**

1. les effets du stress sur l'organisme ..... 23

1.1. Effet du stress sur le cerveau ..... 23

1.2. Effet du stress le cœur ..... 23

1.3. Effet du stress sur le foie ..... 23

1.4. Effet du stress sur les reins ..... 23

1 .5. Effet du stress sur le poumon ..... 24

1.6. Effet du stress sur l'appareil digestif ..... 24

1.6.1. Stress et la flore intestinale ..... 24

1.7. Les effets aigus du stress sur la mémoire ..... 25

2.Impact du stress prénatal sur le développement du foetus et de l'enfant ..... 25

2.1. Conséquences cognitives et neurologiques ..... 25

2.2. Conséquences comportementales et psychoaffectives ..... 26

2.3. Différence entre stress au début de grossesse et en fin de grossesse ..... 26

3. Les effets de stress chronique sur le système immunitaire ..... 26

3.1. La relation stress- immunité ..... 26

3.2.Les effets de stress chronique sur le système immunitaire innée ..... 27

3.2.1. Effets de stress sur les cellules NK ..... 27

3.2.2. Effets de stress sur les neutrophiles ..... 28

3.2.3. Effets de stress sur les macrophages ..... 28

3.3. Effets du stress sur le système immunitaire adaptatif ..... 28

3.3.1.Effets du stress sur les lymphocytes T ..... 29

3.3.2. Effets du stress sur les lymphocytes B ..... 29

4. L'effet du stress sur la balance Th1/Th2 ..... 30

5. L'effet des glucocorticoïdes et des catécholamines sur la balance Th1/Th2 : ..... 30

6. Effet pro-inflammatoire ..... 30

7. Effet anti-inflammatoire ..... 32

8. Production de cytokines inflammatoires et résistance aux glucocorticoïdes ..... 33

8.1. Le stress augmente la production de cytokines inflammatoires..... 33

8.2. Le stress induit un état de résistance aux glucocorticoïdes..... 33

9.Les effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire..... 34

10. L'effet du stress sur l'immunité anti tumorale..... 34

10.1.A l'échelle cellulaire ..... 35

10.2. A l'échelle moléculaire ..... 35

11. Conséquences physiopathologiques d'un stress chronique..... 36

Conclusion..... 39

Résumé

Abstract

ملخص

*Référence bibliographique*

## Liste de Figure

**Figure 1**: Médiateurs biologiques des réponses de stress ..... 8
**Figure 2**: structure du thymus anatomique ..... 13
**Figure 3**: structure de les ganglion lymphatique**.** ..... 14
**Figure 4**: structure de las rate ..... 15
**Figure 5**: Différenciation de la lignée myéloïde. ..... 18
**Figure 6:** Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative ..... 21
**Figure 7:** Modes d'action du stress sur la réponse inflammatoire systé-mique ..... 31
**Figure 8**: Régulation intracellulaire de la réponse inflammatoire et modes d'action du stress ..... 32
**Figure 9**: Interrelations entre le système nerveux, le système neuro-endocrininen et le système immunitaire lors d'un stress chronique. ..... 37

## Liste des Tableaux

**Tableau 1**: les causes de stress ..... 6

**Tableau 2:** Les signes et symptômes les plus communs du stress. ..... 9

## Liste des abréviations

**HpA** : d'axehypothalamo-hypophyso-surrénalien

**Npv**: noyau paraventriculaire

**CD3** : cluster de différenciation 3

**CMH** :complexe majeur d'histocompatibilité

**PB** : poulpe blanche

**PR** : poulpe rouge

**IgA** :immunoglobuline A

**NK**: natural killer

**TNFα**: Tumor Necrosis Factor α

**IL**:Interleukines

**TGF-β1**: Transforming growth factor beta 1

**MCTC**: connective tissue mast cells

**MCT**: mucosal mast cells

**Ig** : immunoglobulines

**IgG** : immunoglobuline G

**IgM** : immunoglobuline M

**IgD** : immunoglobuline D

**IgE** : immunoglobuline E

**FC** : Fragment crystallizableregion

**CD4** : cluster de différenciation 4

**CRH** : Corticotropin-releasing-hormone

**HTA** : Hypertension artérielle

**AVC** : attaque cérébrale

**CRF** : Cellule de renseignement financier

**HT-29** : human colon cancer cell line

**Th**: lymphocytes T help

**LT** : Lymphocytes T

**LB** : Lymphocytes B

**Lps** : lipopolysaccharide

**GH** : hormone de croissance

**GC** :glucocorticoïdes

**CA** : catécholamines

**NF kB** : facteur nucléaire kappa B

**ADN** :L'acide désoxyribonucléique.

**NE** : norépinéphrine

**BNDF** : Brain Derivated Neurotrophic Factor

**ACTH**: AdrenoCorticoTropic Hormone

**DID**: Dissociative identity disorder

**CpA** : cellule présentatrice d'antigène

**LTC** : lymphocytes T cytotoxiques

**NO** : oxyde nitrique

**HPV**: humain papillome du vuris

# *Introduction*

## Introduction

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques, permettant à l' organisme de maintenir la cohérence des cellules et des tissus qui le constituent, et d'assurer son intégrité en éliminant ses propres constituants altérés ou les agents infectieux, auxquels il est exposé. Cette fonction met en jeu deux catégories de processus d'une part : l'immunité non spécifique ou naturelle : il s'agit des neutrophiles, éosinophiles, basophiles, mastocytes, les plaquettes et les cellules de la lignée monocytes/macrophages. D'autre part, l'immunité spécifique ou adaptative qui se développe en quelques jours et se caractérise par la mémoire immunologique (lymphocytes B et T) (**Bousta-Er ,2001**).

Selon les disciplines médicales, biologiques, médico-sociales et les sciences humaines et sociales, le stress peut être défini de différentes manières. Le terme stress provient du latin stringere, qui signifie serrer, et de l'ancien français estrece, qui signifie étroitesse, oppression **(Messak *et al* , 2022)** .

Autrement dit, le stress ne se manifeste que lorsque l'animal ressent un danger ou un inconfort. De cette manière, les conditions de logement, les modifications de l'environnement physique ou social, ainsi que les événements ponctuels de stress qui se produisent dans la vie d'un animal, peuvent être des facteurs de stress qui peuvent influencer son activité neuroendocrinienne et ainsi impacter son système immunitaire **(Merlot, 2004).**

Problématique majeure des sociétés modernes, le stress est aujourd'hui au cœur des préoccupations. Les recherches en psychoneuro-immunologie sur les effets du stress sur l'immunité ont renforcé l'intérêt pour l'idée que le stress peut influencer le déroulement d'une maladie et même en déclencher la survenue au cours des quinze dernières années **( Boutabet et Achir ,2021).**

Notre recherche vise à synthétiser l'impact du stress sur l'esprit, le corps et l'immunité.
À cette fin, notre recherche a été divisée en trois chapitres :

- Chapitre I : Le stress.
- Chapitre II : Le système immunitaire.
- Chapitre III : L'effet du stress chronique sur l'organisme et le système immunitaire

# *Chapitre I*

# *Le stress*

**Historique**

L'histoire de l'apparition du stress est peu connue. Cependant, Hans Selye a réalisé des avancées significatives dans la médecine expérimentale moderne grâce à ses observations originales et à ses recherches. Il a apporté une grande contribution à l'endocrinologie, une discipline alors en plein essor **(Sauvé,2021).**

C'est à Montréal qu'a été mis au jour le concept du stress ! En 1936, le docteur Hans Selye écrit le premier article dans la revue scientifique Nature sur le « syndrome général d'adaptation », qui est lié à de nombreuses maladies. Le chercheur, originaire d'Europe centrale, met donc l'accent sur la métropole québécoise dans les recherches sur le stress. Outre la création de l'institut de médecine et de chirurgie expérimentales de Montréal, il est l'auteur de près de 1700 textes scientifiques et de 39 ouvrages **(Sauvé,2021).**

Le Dr Selye a étudié les mécanismes biologiques de la réponse au stress et a découvert des anti-inflammatoires ainsi que les effets des hormones du stress sur le cerveau. De nombreux chercheurs du monde entier ont ensuite émis l'hypothèse d'un lien entre l'exposition chronique à des niveaux élevés d'hormones de stress et la vulnérabilité à certains troubles mentaux **(Lupieu,2015).**

**1.Définition de stress**

L'organisme réagit au stress en réaction aux agressions et aux émotions. Les agressions physiologiques ou psychologiques peuvent être présentes et les émotions stressantes peuvent être agréables ou désagréables. En d'autres termes, dès qu'il y a une situation qui nous contraint à nous adapter, il y a une sensation de stress **(Graz et Falquet,2010).**

Le stress est un processus complexe, reconnu depuis plus de cinquante ans. Il fait l'objet d'un grand nombre de travaux scientifiques, principalement dans le domaine de la médecine et des sciences du vivant**(Légeron ,2008).**

D'après Hans Selye, le stress correspond à la « réaction de l'organisme face à toute demande qui lui est adressée ». Sa particularité réside dans une réaction physiologique linéaire (libération de cortisol) qui ne dépend pas du stresseur**(Moisan et Moal ,2012).**

## 2. Types de stress

### 2.1. Stress aigu

Lorsque ce stress aigu se produit, l'individu traverse un état transitoire après avoir pris conscience de la gravité de la situation et de la menace consubstantielle de mort symbolique ou physique auxquelles il est confronté. De cette manière, lorsque le sujet est confronté à une situation indésirable qui pourrait être traumatique, il peut développer des réactions ambivalentes. Effectivement, lorsque le stress survient, cela donne à la personne menacée la possibilité de se défendre ou de se retirer (« combat ou fuite »), ce qui permet de se sauver et de sauver autrui. Cependant, cela peut également entraîner des comportements inadaptés à la situation (sidération, excitation…) qui peuvent ensuite se transformer en traumatisme **(Préface,2018).**

### 2.2. Stress chronique

Le stress chronique, qui résulte d'une exposition prolongée et/ou répétée à un ou plusieurs facteurs stressants, est récurrent, de faible intensité et dont les effets sur l'organisme sont plus importants et plus longs que ceux observés lors d'un stress aigu. Le stade d'épuisement peut se produire si l'organisme ne parvient pas à se rééquilibrer

**(Gaignier,2014).**

### 2.3. Stress cumulatif

Dans ce type on observe une compassion fatigue, l'épuisement émotionnel d'avoir trop vécu dans la souffrance. Si le stress cumulatif n'est pas identifié, il peut conduire au surmenage et à l'épuisement professionnel. En raison de l'accumulation de plusieurs facteurs de stress (l'environnement causant des frustrations) avec exposition prolongée à ces facteurs. Dépassant le seuil de résistance de l'individu **(Brahmi ,2019).**

## 3.Facteurs de stress

### 3.1. Les stimuli cognitifs

Les organes des sens / le cerveau les perçoit. Il peut s'agir de facteurs psychologiques tels que la période d'examen, le veuvage, la rupture sentimentale, la mort, la maladie, le licenciement, le déménagement, ou de facteurs environnementaux tels que le climat (chaud/froi, agents toxiques, radicaux libres, allergènes…) **(Frihi *et al* .,2017).**

### 3.2. Les stimuli non cognitifs

Selon Block 1984, les cellules immunitaires renferment le même type de molécules que le système endocrinien et répondent à des messagers similaires.

Il suggère que le système immunitaire agit comme un organe sensoriel qui réagit à de facteurs de stress non identifiés par le système nerveux central (au moins consciemment) ou on perçut par les organes des sens : il pourrait s'agir d'infections par des virus, des bactéries, des tumeurs, des lésions tissulaires, des troubles hormonaux).

Un axe lympho-corticotrope serait donc présent, où les cellules immunitaires, qui agissent comme des organes sensoriels à différents stimuli stressants, déclencheraient une réponse au stress **(Frihi et al .,2017).**

## 4. les causes de stress

### 4.1. Les causes biologiques du stress

La source du stress peut être dans la réaction de notre corps à notre alimentation ou à notre environnement. Prenons par exemple les éléments biologiques du stress tels que :

• Une faible activité physique, un manque de sport adéquat.

• Alimentation inappropriée : déficit en vitamines, excès de café…

• Allergie à certains aliments.

• La puberté, la ménopause, la vieillesse ou la grossesse sont des modifications biologiques.

• Des déséquilibres chimiques dans le corps (par exemple, une surabondance d'acidité) **(Churefa et Chaouche, 2014).**

### 4.2. Les causes socio-culturales du stress

Le stress peut être provoqué par diverses pressions sociales et culturelles telles que : Changement de position sociale ou modification de notre vie quotidienne (démission d'un partenaire, licenciement, mariage…) La contrainte de se conformer aux règles au sein d'un groupe ou dans un travail, surtout lorsque le comportement demandé n'est pas celui que l'on adopte habituellement (imaginez par exemple quelqu'un de timide, qu'on contraint à adopter un comportement extraverti ou très ouvert):

• L'absence de soutien de vos proches, l'absence d'écoute de vos amis.

• Un environnement professionnel où les objectifs sont difficiles à atteindre

**(Churefa et Chaouche, 2014).**

**Tableau 1:** les causes de stress **[1]**

| **Les causes du stress** | | | |
|---|---|---|---|
| Manque d'activité physique | Alimentation peu équilibrée | Changements hormonaux (ex: puberté) | Hérédité |
| Changements du quotidien (ex: déménagement) Problèmes familiaux | Exigences scolaires | Surcharges d'activités | Manque de repos |
| Problèmes familiaux | Pression de l'entourage | Décès d'un être cher | Conflits entre amis |

**5.Les pahse de stress**

**5.1. La réaction d'alarme (phase initiale)**

La réaction d'alarme est le premier stade du syndrome général d'adaptation. Son caractère est plutôt nerveux et exprime l'excitation du système nerveux sympathique (libération de noradrénaline) et de la médullosurrénale (libération d'adrénaline et de noradrénaline). Cette réaction d'alarme se distingue par ses réactions immédiates et de courte durée (réponse de type phasique) :

-La fréquence cardiaque et l'intensité des contractions du muscle cardiaque augmentent, ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque, ce qui permet une meilleure absorption et une plus grande quantité de substances nutritives (en particulier du glucose) nécessaires à l'organisme (et en particulier aux muscles) pour faire face à l'agression.

-Amélioration de la circulation sanguine dans les muscles, le cœur, les poumons et l'encéphale grâce à la dilatation des vaisseaux sanguins, et diminution de la circulation sanguine dans la peau et les viscères grâce à la vasoconstriction.

-Une régulation du rythme respiratoire et une dilatation des bronches permettent d'apporter de l'oxygène au cœur et d'éliminer le CO2.

- La contraction de la rate permet à l'organisme de produire davantage de globules rouges, ce qui favorise une meilleure oxygénation du cœur et une guérison plus rapide après une hémorragie.

- Favoriser la production de glycogène dans le foie et les muscles, la lipolyse et l'utilisation du glucose par les tissus.

-Enfin, sous l'action de la production d'adrénaline, le sujet éprouve une anxiété qui encourage l'attention **(Aurélie,2002)**.

### 5.2. Phase de résistance (phase d'adaptation)

Quand le stress est maintenu ou chronique, l'organisme s'ajuste et résiste au stress en mobilisant ses ressources sur une longue période afin de maintenir l'équilibre. C'est pourquoi cette phase est également connue sous le nom de phase d'adaptation. Au cours de cette étape, l'individu mobilise de manière significative ses ressources à long terme, ce que l'on peut qualifier de charge homéostasique. Ce sont les ressources supplémentaires utilisées pour faire face au stress. Le sujet se trouve donc dans une situation où il consomme trop de ressources, ce qui l'amène à être dans un état de résistance supérieur à la normale. Cela lui donne la possibilité de se déplacer constamment et de faire face à la situation. Cependant, cela devient à long terme préjudiciable à l'organisme **(Chehaibou,2022).**

### 5.3. Phase d'épuisement

Lorsque le stresseur continu à être présent, il y a le risque que la surconsommation des ressources dépasse la capacité de les régénérer. L'individu risque alors de les épuiser totalement. Cela a pour conséquence de réduire fortement la capacité à maintenir l'état de résistance et l'individu entre alors dans la phase d'épuisement. L'organisme n'a plus de ressources, tant biologiques que psychologiques dans lesquels puiser pour résister. Nombreuses pathologies peuvent se développe **(Chehaibou,2022)**.

## 6.Les réponses au stress

Les réponses aux facteurs de stress ou environnementaux menaçants, mettent en œuvre des mécanismes d'adaptation centraux et périphériques, qui sont coordonnés par le processus du stress dans le système nerveux central : SNC (cible de la perception du stress), et par ses composants périphériques : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), le système nerveux autonome (figure 1).

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 1). 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).**

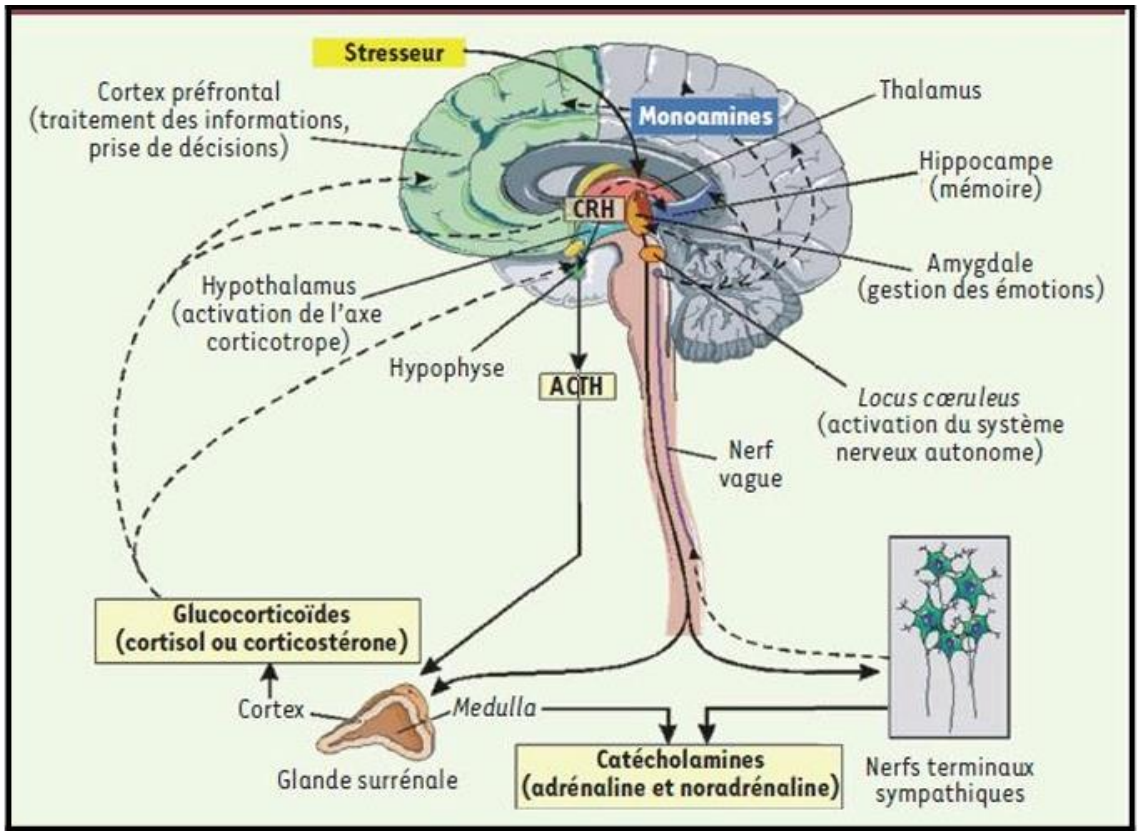



**Figure 1**: Médiateurs biologiques des réponses de stress **(Frihi *et al*.,2017).**

Selye (1956) a développé un modèle théorique appelé « Syndrome Général d'Adaptation » (SGA), qui explique que l'organisme cherche à rétablir l'équilibre après un stress. Il a démontré que lorsqu'une demande environnementale perturbe l'équilibre homéostatique, 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. Elle est une réponse naturelle et stéréotypée qui se produit spontanément lorsque l'homéostasie est altérée.

La réponse non spécifique, physiologique, humorale et endocrinienne, sera toujours la même, peu importe que l'agent stressant soit physique ou psychique, interne ou externe, objectif ou subjectif, plaisant ou déplaisant **(Aurélie ,2002)**.

### 7.Diagnostic

Étant donné que ni le stress ni la fatigue ne sont considérés comme des maladies, il n'y a pas de diagnostic spécifique. Supposons plutôt que le diagnostic concerne la fatigue ou le stress excessif. Même pour les syndromes de fatigue chronique et de stress post-traumatique, il n'y a pas de test vraiment précis, mais seulement des critères qui, s'ils sont rassemblés, permettent de poser le diagnostic **(Graz et Falquet, 2010).**

### 8. Les signes et symptômes du stress

**Tableau 2:** Les signes et symptômes les plus communs du stress **(Bouguenoun et Mairif,2010).**

| **Signes et symptômes du stress** | |
|---|---|
| **Symptômes cognitifs** | **Symptômes émotionnel** |
| • Problèmes de mémoire<br>• Difficultés à prendre des décisions<br>• Incapacité à se concentrer<br>• Pessimisme général<br>• Pensées anxleuses<br>• Perte d'objectivité et du jugement<br>• Anticipations négatives | • Agitation<br>• Irritabilité impatience<br>• Sensation de fatigue<br>• Incapacité à se détendre et se relaxer<br>• Avoir l'impression d'être sur les nerfs<br>• Sentiment d'isolement et de solitude |
| **Symptômes physiques** | **Symptômes comportementaux** |
| • Maux de têtes ou mal de dos<br>• Tensions musculaires<br>• Diarrhée ou constipation<br>• Nausée<br>• Insomnie<br>• Douleurs dans la poitrine, rythme cardiaque rapide<br>• Perte ou prise de poids<br>• Démangeaison | • Manger beaucoup plus ou beaucoup moins<br>• Dormir beaucoup plus ou beaucoup moins<br>• Isolement<br>• Procrastination fuite des responsabilités<br>• Abus d'alcool de cigarettes ou de médicaments pour se relaxer |

| | |
|---|---|
| • Coups de froid fréquents | • Sur - activité dans certains domaines (sport, shopping)<br>• Réaction démesurée face à des problèmes imprévus |

# *Chapitre II*

# *Le système immunitaire*

**1. Définition de système immunitaire**

Au fil de l'évolution des espèces, le système immunitaire a évolué grâce à de multiples interactions entre les hôtes et les agents infectieux. Il participe à la préservation de l'intégrité de l'organisme hôte en éliminant les éléments extérieurs (virus, bactéries, parasites et autres microorganismes, greffes, allergènes) ainsi que les composants du « soi » altérés. Son rôle est étroitement lié aux autres systèmes physiologiques, en particulier les systèmes nerveux et endocrinien, avec lesquels il communique à travers des médiateurs solubles tels que les neurotransmetteurs, les hormones et les cytokines, ainsi que des récepteurs spécifiques propres à ces systèmes. Ainsi, de nombreux éléments du système immunitaire et des éléments de réponse aux agressions sont fréquemment employés en médecine comme des indicateurs biologiques de la capacité de l'organisme dans son ensemble **(Kouassi, *et al* ,2003).**

**2.les éléments de systèmes immunitaires**

**2.1.les organes lymphoïdes**

**2.1.1.les organes lymphoïde centrale**

**•La moelle osseuse**

La moelle osseuse est le lieu où l'hématopoïèse se déroule et où les lymphocytes B se différencient. Au contact de la travée osseuse et des cellules réticulaires primitives, les cellules Pro-B et pré-B dérivées des cellules souches CD34+ se multiplient, jouant un rôle crucial dans la production des diverses cytokines indispensables à la multiplication et à la différenciation cellulaire. En quittant la moelle, les cellules B matures traversent la paroi des sinus veineux **(Bousta- Er , 2001).**

**•Le thymus**

Les mammifères ont un thymus, un organe blanchâtre situé à la base du cou. Dans la plupart des espèces, il est constitué de deux lobes reliés par du tissu conjonctif (Figure 2). Chaque lobule est composé d'une zone corticale externe où la majorité des lymphocytes se trouvent. Des thymocytes médullaires sont présents dans une région médullaire centrale plus claire. Parmi les thymtes du cortex, on trouve des cellules blastiques, en phase de division et mortes. Un réseau de cellules épithéliales avec des thymoces, des macrophages et des cellules dendritiques d'origine médullaire est présent dans le parenchyme, principalement dans la région de jonction cortico-médullaire. Des corpuscules de Hassal, groupe de cellules épithéliales dont le rôle est inconnu, sont également observés dans la région médullaire**(Bousta-Er ,2001).**

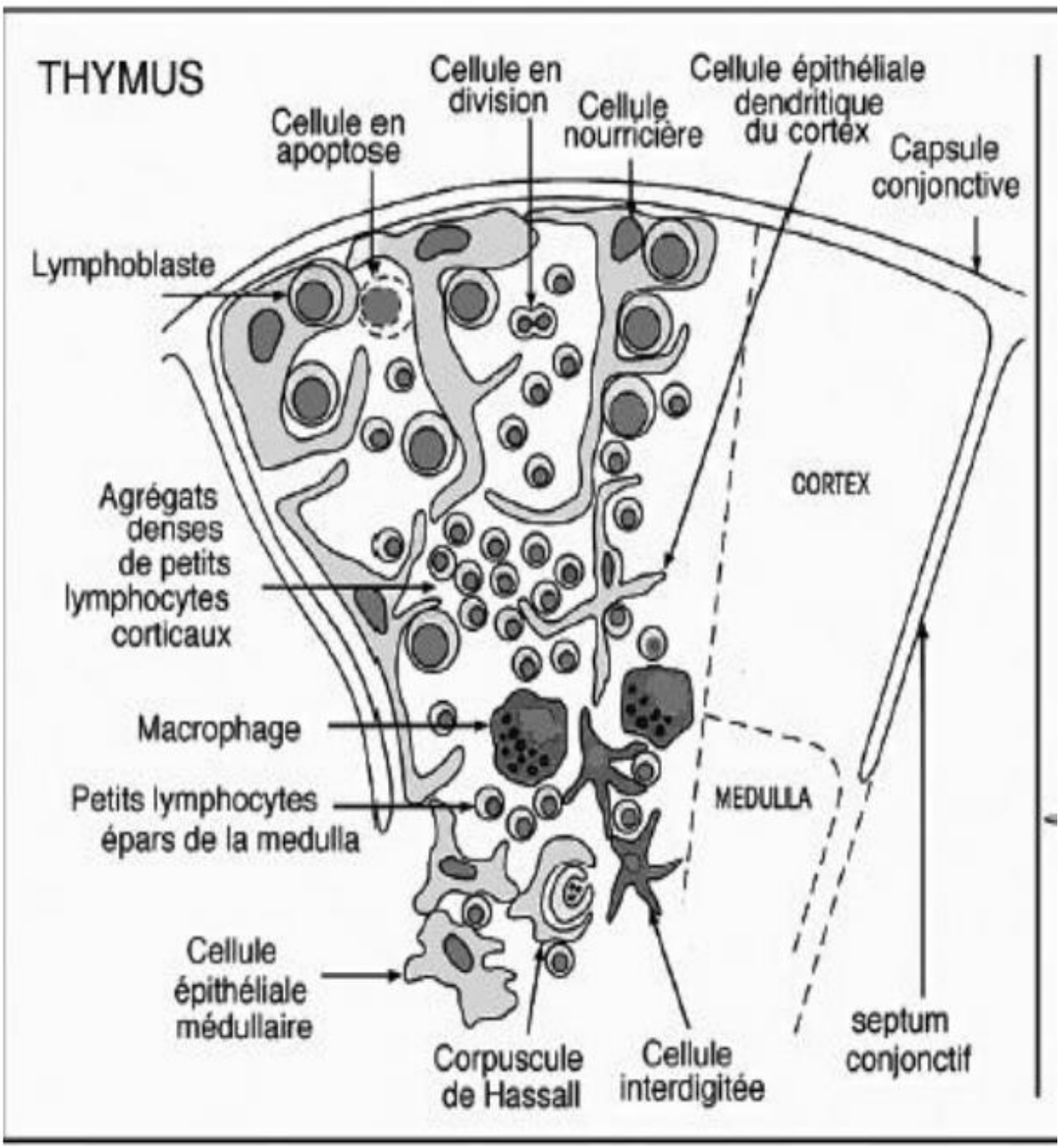



**Figure 2**: structure anatomique du thymus (**Bousta Er -2001**)

### 2.1.2. Les organes lymphoïdes périphériques

**•les ganglions Lymphatiques**

Les ganglions lymphatiques chez l'homme sont de minuscules organes en forme de rein (figure 3), pesant moins d'un gramme. Ils créent des connexions à l'endroit où plusieurs vaisseaux lymphatiques adjacents drainent la lymphe provenant des tissus, créant ainsi un seul et plus grand vaisseau lymphatique efférent. Les ganglions lymphatiques renferment des

cellules immunitaires telles que des lymphocytes, des macrophages et d'autres cellules, qui sont drainées par la lymphe **(Parham,2003).**

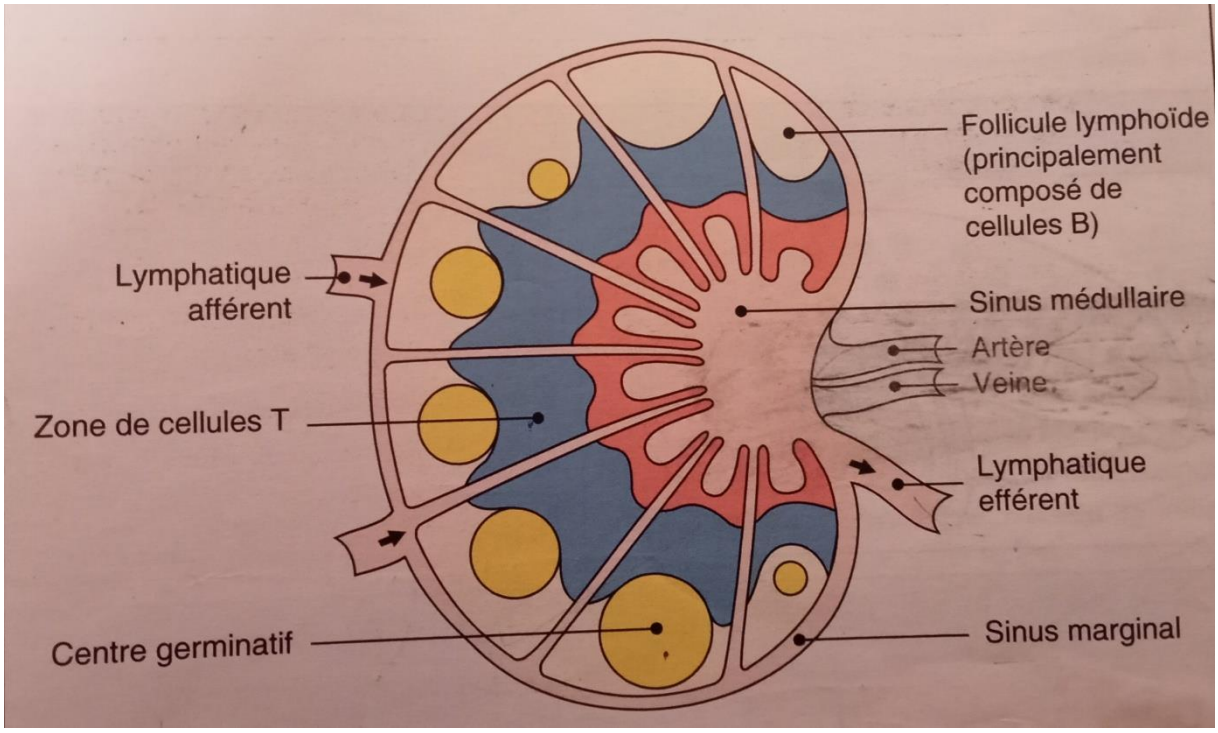



**Figure 3**: structure de les ganglion lymphatique **(parham,2003).**

**• La rate**

La rate humaine est un organe lymphoïde de grande taille, pesant environ 150 grammes. Elle se trouve dans le haut gauche de l'abdomen. La partie supérieure de l'illustration illustre la partie d'une rate où les nodules de la poulpe blanche (PB) (figure 4) sont répartis dans la masse de la poulpe rouge (PR) la plus abondante. Le poulpe rouge renferme des globules rouges âgés ou abîmés, qui doivent être éliminés de la circulation sanguine. La poulpe blanche est un autre organe lymphoïde où les réponses lymphocytaires aux pathogènes du flux sanguin se forment **(parham,2003).**

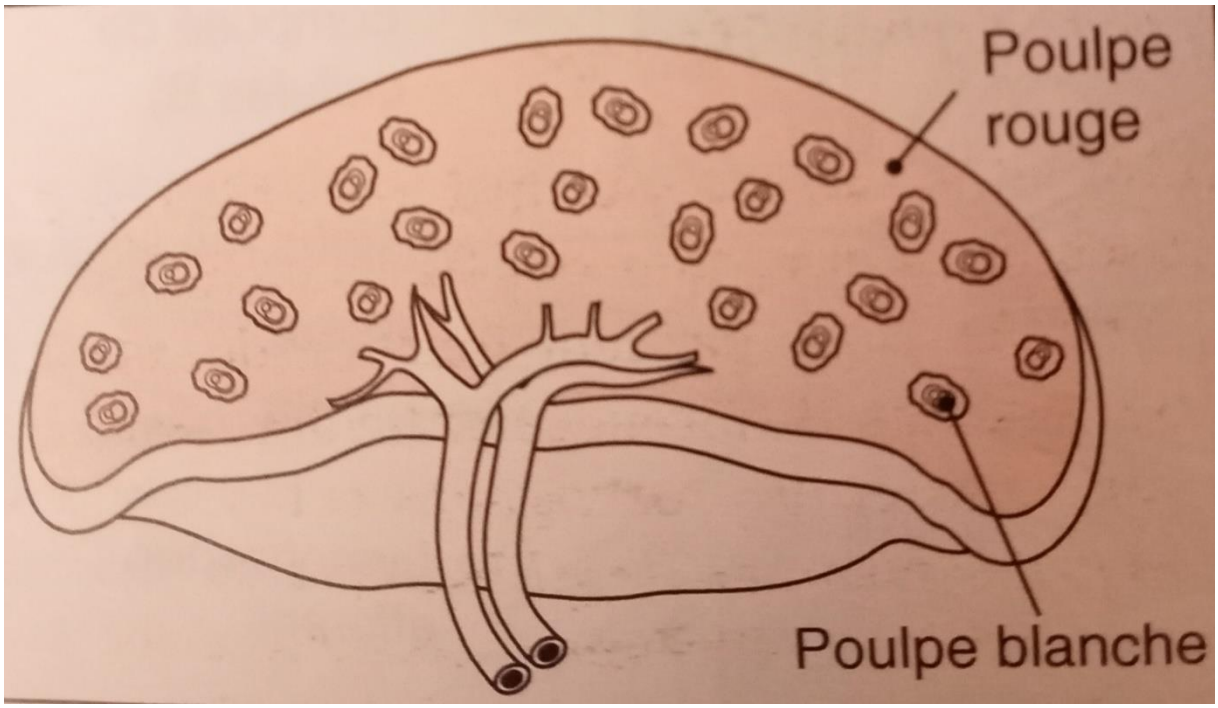



**Figure 4**: structure de la rate. (Parham,2003).

**• Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses**

Le tissu lymphoïde se manifeste par des cellules dispersées, un tissu lymphoïde diffus ou des formations individualisées, ainsi que des follicules lymphoïdes qui se trouvent tout au long des muqueuses. Le tissu lymphoïde qui est associé aux muqueuses fournit les précurseurs des cellules qui produisent de l'lg A, des anticorps qui peuvent traverser les muqueuses et donc les protéger **(Bousta -Er,2001).**

**2.2. Les cellules immunitaires**

**2.2.1. La lignes lymphoïdes**

**•Les Lymphocyte B**

Seulement 5 à 10% des lymphocytes sanguins sont présents, leur fonction principale est de produire des anticorps correspondant à l'immunité spécifique humorale. Cependant, la fonction des lymphocytes B ne se limite pas à la production d'anticorps, mais elle peut également présenter aux cellules T l'antigène qu'elles ont internalisé grâce à leurs récepteurs spécifiques, et influencer la polarisation de cette réponse **(Chabbi et hadjadj ,2014).**

**• les lymphocytes T**

Les lymphocytes T jouent un rôle spécifique. Les lignées Tγδ ou Tαβ se différencient en effet dans un organe (thymus) différent de l'organe qui produit et amplifie les progéniteurs immatures (foie fœtal ou moelle osseuse), ce qui implique la migration de progéniteurs hématopoïétiques immatures du foie fœtal puis de la moelle osseuse vers la glande. La sélection thymique et la production de lymphocytes T au répertoire varié sont les caractéristiques de la différenciation des lymphocytes T, qui peuvent répondre à tous les antigènes étrangers qu'un individu peut rencontrer **(Calvo *et al*.,2007).**

**•les cellules Nk**

Les NK sont des cellules du système immunitaire inné qui ont la capacité de détruire des cellules tumorales et des cellules infectées. Les cellules NK produisent aussi des cytokines qui jouent un rôle dans l'orientation de la réponse immunitaire adaptée

**(Mancinelli *et al* ., 2013).**

**2.2.2. La lignes myéloïde**

**•Les granulocytes**

Les granulocytes se distinguent par leur noyau multilobé et la présence de nombreux granules cytoplasmiques contenant des enzymes et des médiateurs de la réponse inflammatoire. Ceux-ci constituent la plupart des leucocytes sanguins. En fonction de leur structure, les granulocytes sont classés en 4 sous-familles : les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes.(figure 5) **(Musilli,2016).**

**• Les neutrophiles**

Environ 65 % des leucocytes sanguins et 99 % des granulocytes sont représentés par eux. Les neutrophiles ne vivent pas dans les tissus sains, mais se déplacent rapidement vers les sites de lésion tissulaire, ce qui les place sur la première ligne de la défense innée où ils réalisent leur activité phagocytaire et microbicide importante **(Bouguenoun et Mairif ,2010).**

**• les Eosinophiles**

Chez les personnes non allergiques et en bonne santé, ils représentent 2 à 5 % des leucocytes sanguins.Leur noyau est généralement bilobé et ils renferment de nombreux granules cytoplasmiques qui sont très sensibles aux colorants acides, tels que l'éosine. Malgré leur apparence secondaire, ils ont la capacité de phagocyter et de tuer les micro-organismes ingérés **( Boutabet et Achir ,2021).**

**•les basophiles**

Les granulations métachro-matiques contenant de l'histamine et des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires, rendent leur noyau bilobé peu visible. Leur homologue tissulaire est le mastocyte, qui se trouve en grande quantité dans les muqueuses, et ils jouent un rôle essentiel dans l'émergence de la réponse inflammatoire. Les basophiles et les mastocytes jouent également un rôle crucial dans les réactions hypersensibles immédiates **(Jonathan *et al* ,2023)**.

**•Les mastocytes**

Deux types de mastocytes sont présents, classés en fonction des enzymes présentes dans leurs granules : le type « tissu conjonctif », avec tryptase et chymase (tissu conjonctif mastocytes (MCTC)), et le type « intra-muqueuse », avec tryptase seulement (tissu muqueux mastocytes (MCT)) **(Laskine ,2014).**

**•Les monocyte**

Le pourcentage des monocytes est très faible (5% des leucocytes).Lorsqu'un monocyte entre dans un tissu, il subit des changements morphologiques et fonctionnels qui le métamorphosent en une autre cellule, le macrophage (figure 5)**(Parham, 2003).**

**•Les macrophage**

Le macrophage joue un rôle important dans le développement et la physiologie de l'hôte, ainsi que dans la pathogenèse de nombreux processus pathologiques infectieux, immunologiques et dégénératifs. Il présente une hétérogénéité marquée de phénotype dans différents tissus, reflétant des interactions locales avec d'autres types de cellules, et contribue à l'homéostasie de l'hôte grâce à un répertoire varié de membranes plasmiques et de molécules sécrétoires **(Gordon, 1995).**

**•Les cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques se distinguent par leur capacité à transmettre des anticorps aux lymphocytes T. Il s'agit de cellules rares, présentes dans tous les tissus de l'organisme et plus abondantes dans les zones T des organes lymphoïdes. Les cellules dendritiques, encore immatures dans les tissus, sont des sentinelles qui captent les antigènes et détectent les signaux de danger potentiel (infection, inflammation, nécrose) **(Voisine *et al*.,2002).**

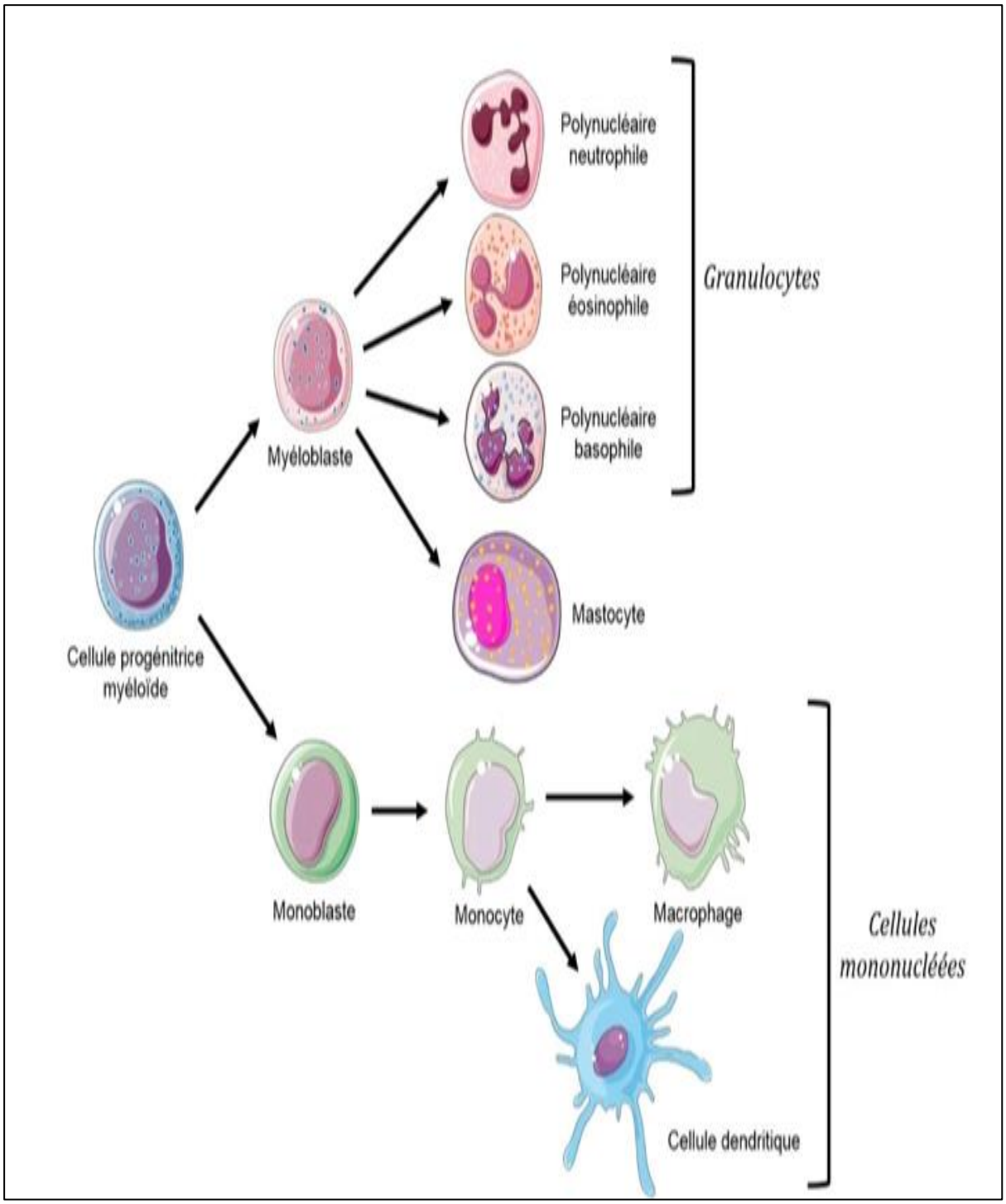



**Figure 5**: Différenciation de la lignée myéloïde**(Gaignier ,2014).**

### 2.3. Les substances solubles

**•Immunoglobuline**

Les Ig,(Immunoglobuline) également appelées anticorps, sont des protéines présentes dans le sang et qui jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire. **(Justine collet,2023)**.

Les immunoglobulines G (IgG) sont cinq types d'anticorps ou d'immunoglobulines : IgM, IgA, IgD et IgE. La structure de base de toutes ces classes est de quatre chaînes, mais elles se distinguent par leurs chaînes lourdes, respectivement y, α, γ, σ et ε. Les différentes classes d'anticorps se distinguent principalement par leur région Fc, qui influence les différentes fonctions effectrices lors de leur fixation à l'antigène, par exemple **(Delves *et al* ,2008).**

**•Les cytokines**

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans la communication entre les cellules et ont la capacité d'influencer divers aspects du système immunitaire. Il s'agit de molécules. Dérivées en cascade par les cellules immunitaires en réponse à un stimulus, elles jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'immunité, de l'inflammation et de l'hématopoïèse

**(Rammal ,2008).**

**• Le complément**

Ce nom a été donné au système du complément car il était considéré comme un complément de l'activité des anticorps (produits par les plasmocytes pendant la RI adaptative) dans la destruction des pathogènes, et a donc été considéré comme faisant partie de l'immunité adaptative. Toutefois, plus tard, on a décrit trois voies d'activation distinctes : les voies traditionnelles, alternes et liées aux lectines. Malgré leur finalité commune, ces trois voies se distinguent par leurs étapes d'initiation, leurs molécules initiatrices et les raisons qu'elles reconnaissent. La découverte de ces trois voies d'activation a permis de démontrer que le système du complément pouvait jouer un rôle dans la réponse immunitaire innée, ce qui signifie qu'il pouvait agir en l'absence d'anticorps **(Jérémy, 2019).**

### 3. La réponse immunitaire

L'immunité est formée par l'interaction de nombreuses cellules et de facteurs solubles, qui sont issus de la réponse adaptative et innée **(Frihi *et al*., 2017).**

La réponse immunitaire innée (ou immunité naturelle) et la réponse immunitaire adaptative (ou immunité acquise) sont les deux façons de résister aux pathogènes (Figure 6).

Les premiers à intervenir sont les mécanismes de l'immunité innée ; toujours présents, ils peuvent être activés rapidement, mais ne peuvent pas à chaque fois éliminer l'infection. Donc, l'infection est incluse dans la réponse immunitaire innée, en attendant la mobilisation et la contribution plus puissante de la réponse immunitaire adaptative

**(Labadla et Guerrouf, 2021).**

L'immunité innée utilise des mécanismes de reconnaissance moléculaire généraux pour repérer les bactéries et les virus, mais ne garantit pas une protection permanente contre le pathogène en question. Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse immunitaire adaptative se concentre davantage sur le pathogène en question. Cela entraîne une protection durable, connue sous le nom d'immunité adaptative **(Parham, 2003).**

L'immunité adaptative se concentre exclusivement sur le pathogène qui a été en contact avec l'organisme auparavant. Bien que les mécanismes de détection des pathogènes par les réponses immunitaires innées et adaptatives diffèrent, les méthodes de destruction des pathogènes après leur identification sont similaires pour les deux types de réponse immunitaire. L'immunité innée est présente chez les invertébrés et chez les vertébrés, mais il semble que les vertébrés soient les seuls à posséder la capacité de développer une réponse immunitaire adaptative **(Labadla et Guerrouf, 2021).**

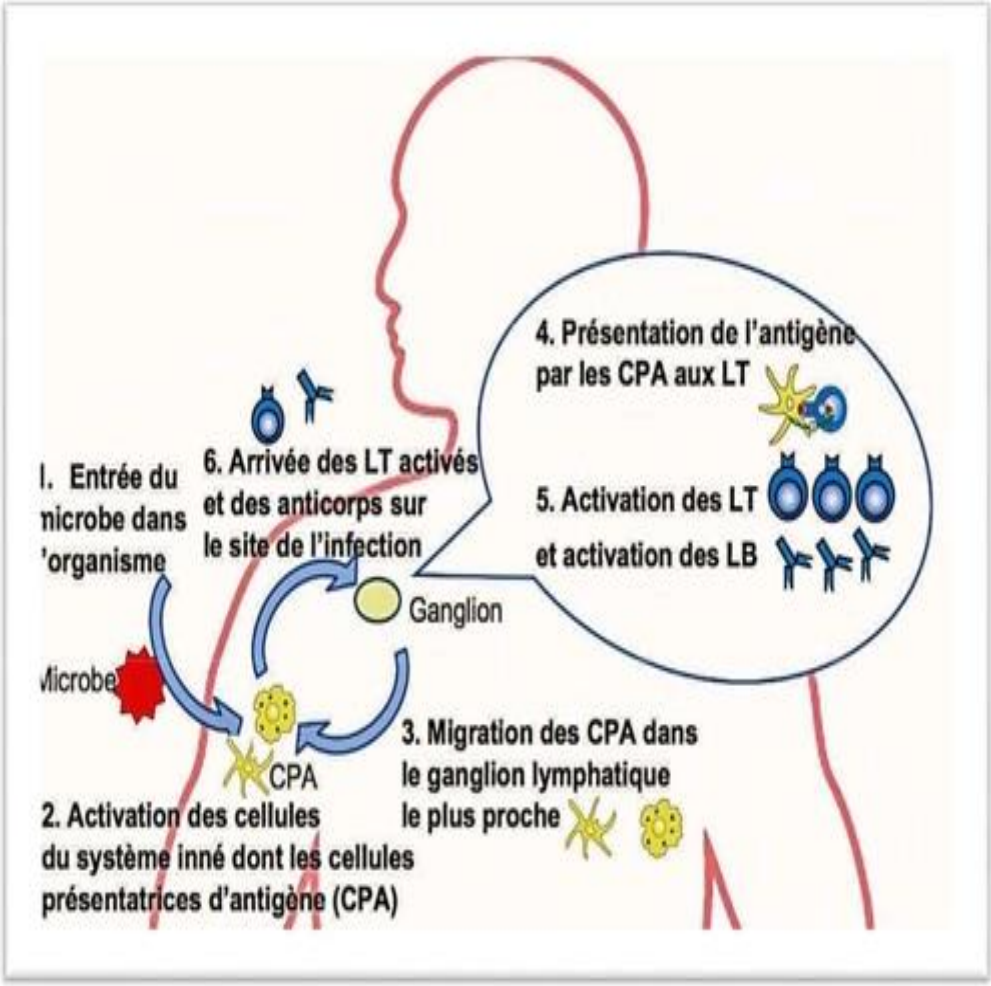



**Figure 6:** Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative **(Grabsi *et al.*, 2022).**

# *Chapitre III*

## *Les effets du stress chronique sur l'organisme et sur le système*

## 1. les effets de stress sur l'organisme

### 1.1. Effet du stress sur le cerveau

La sécrétion excessive de cortisol est généralement liée au stress chronique. Sapolsky a été le premier à mentionner l'hypothèse de la cascade glucocorticoïde afin d'expliquer l'altération des fonctions cérébrales causée par une exposition prolongée aux glucocorticoïdes. D'après cette idée, la sécrétion répétée ou prolongée d'hormone glucocorticoïde attire notamment les neurones hippocampiques (riches en récepteurs de cette hormone) et entraîne une diminution de l'inhibition tonique exercée par l'hippocampe sur l'activation de l'axe corticotrope. La production excessive de glucocorticoïdes se maintient grâce à un cercle vicieux qui entraîne différentes pathologies **(Moisan et Moal, 2012).**

### 1.2. Effet du stress le cœur

Les émotions et les tensions physiques ont des conséquences néfastes sur le cœur et le système vasculaire. Le stress aigu se produit brusquement ; le stress chronique se produit sur une période plus longue. Les hormones du stress (catécholamines, y compris l'épinephrine, également appelée adrénaline) ont des conséquences néfastes lorsque le cœur est soumis à des niveaux élevés de catécholamines pendant une période prolongée. Il est possible que le stress provoque une augmentation de la consommation d'oxygène dans le corps, un spasme des vaisseaux sanguins du cœur et une instabilité électrique du système de conduction du cœur

**(Mtorpy *et al*.,2007).**

### 1.3. Effet du stress sur le foie

Le foie libère davantage de glycogène dans le sang afin de satisfaire les besoins en énergie de l'individu. Les stocks de graisses sont utilisés et le foie augmente le taux de cholestérol dans le sang. L'excès de cholestérol peut à son tour provoquer une obstruction des artères **(Bouguenoun et Mairif ,2010).**

### 1.4. Effet du stress sur les reins

Les corticoïdes libérés par le stress ont un impact sur le rein et peuvent perturber l'équilibre hydrominéral de l'organisme, entraînant ainsi l'œdème. Ce phénomène peut comprimer le tendon ou les structures voisines, telles que les nerfs, ce qui est connu sous le nom de syndrome canalaire **(Boutabet et Achiri ,2021).**

### 1 .5. Effet du stress sur le poumon

Le stress augmente le rythme respiratoire afin de fournir davantage d'oxygène aux muscles en mouvement. Il est possible que certains problèmes respiratoires soient amplifiés. C'est particulièrement le cas pour les personnes atteintes d'asthme. Des problèmes d'hyperventilation et d'étourdissements peuvent également se produire (**Younes ,2015).**

### 1.6. Effet du stress sur l'appareil digestif

#### 1.6.1. 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 recherche, les souris ont été soumises à un stress social afin de stimuler l'activité des cytokines circulantes et de stimuler le système immunitaire. L'exposition de stress a considérablement modifié la communautaire structure de la fleur, en particulier lorsqu'elle a été évaluée juste après l'exposition au stress .de la fleur de manière significative, surtout lorsqu'elle a été évaluée juste après le stress exposé. 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, Pseudobutyrivibrio 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)**.

En ce qui concerne les maladies ulcéreuses estomacales, une infection par Helicobacter pylori est souvent liée à la formation d'un ulcère. Cependant, quelques données cliniques suggèrent la possibilité que cette infection n'ait pas été suffisante pour provoquer un ulcère : les patients atteints d'infections bactériennes ne développent pas d'ulcères .Des individus souffrant d'ulcère gastrique présentent une sérologie H-pylori négative. Récemment, il a été démontré que l'infection de l'estomac par Helicobacter pylori est favorisée par un stress psychologique (souris exposées à des chocs électriques de congénères).et que les glucocorticoïdes sont responsables de cet effet **(Algava *et al*., 2011)**.

En conclusion de cette partie, le stress est une réaction physiologique de l'organisme face à ce qu'il perçoit comme une menace. Cette réponse met en jeu le système nerveux via le système sympathique et le système endocrine via l'axe corticotrope. Ce mécanisme compensatoire affecte l'ensemble des fonctions de l'organisme dont les capacités immunitaires. En effet, les acteurs du système immunitaire possèdent une innervation sympathique (organes lymphoïdes) et des récepteurs aux corticoïdes (leucocytes). De nos jours, un domaine de la médecine, la psycho-neuroimmunologie s'intéresse uniquement aux impacts des événements psychiques sur le système immunitaire. Lors de ces recherches sur les souris Selye décrivait déjà l'involution du thymus comme l'une des lésions post-stress, cela laissait supposer des interactions avec l'immunité de l'organisme **(Selye, 1936)**.

### 1.7. Les effets aigus du stress sur la mémoire

Des études de notre laboratoire ont montré que l'exposition à un stress aigu peut aussi mener à des troubles transitoires de mémoire et ce, autant chez l'adulte jeune que chez la personne âgée. Ces résultats ont d'importantes implications pour le milieu médical car ils suggèrent que les environnements dans lesquels on rencontre les personnes âgées pour différents tests cliniques pourraient, s'ils ne sont pas contrôlés pour les facteurs du C.I.N.É., causer une réponse aigue de stress et mener à des troubles de mémoire artéfactuels chez la personne âgée. Une étude récente effectuée par notre groupe a permis de démontrer que lorsqu'une personne âgée est testée dans un environnement qui ne lui est pas favorable, le stress induit En raison de cette situation, sa capacité mnésique diminue considérablement par rapport à une personne plus jeune. Cependant, lors d'un test de mémoire dans un environnement favorable à la personne âgée, la performance mnésique des personnes âgées est aussi bonne que celle des jeunes **(Lupien, 2011)**.

## 2.Impact du stress prénatal sur le développement du fœtus et de l'enfant

### 2.1. Conséquences cognitives et neurologiques

Les effets cognitifs et neurologiques du stress prénatal observés chez l'enfant incluent des problèmes de langage et une faible intelligence. Ils obtiennent de moins bons résultats à l'échelle d'évaluation néonatale de Brazelton, un examen clinique effectué par les parents pour évaluer le comportement, les réflexes et les compétences du nourrisson afin de mettre en évidence ses faiblesses. On observe également des scores inférieurs à l'examen neurologique, au score d'Apgar et au niveau des états comportementaux. L'échelle de développement de

Bayley présente un score plus bas, évaluant cinq aspects du développement : cognitif, moteur, verbal (expressif et réceptif), socio-émotionnel, adaptatif **(Brouwers *et al*., 2001).**

### 2.2. Conséquences comportementales et psychoaffectives

Dans les recherches, on observe des effets du stress prénatal chez l'enfant tels que des interactions perturbées avec leur mère, des problèmes d'attention, une hyperactivité, une irritabilité, un tempérament difficile, des problèmes de sommeil, des pleurs excessifs, une impulsivité, des problèmes comportementaux et émotionnels. Chez les nouveau-nés de mères anxieuses ou dépressives, on observe des niveaux élevés de cortisol **(Diego *et al*., 2005).**

### 2.3. Différence entre stress au début de grossesse et en fin de grossesse

Il est important de souligner que la production modérée de cortisol par le stress serait bénéfique pour le développement du cerveau. Effectivement, on a constaté un développement cognitif optimal chez des enfants qui ont été exposés à des niveaux de cortisol faibles au début de la grossesse, mais à des niveaux élevés en fin de grossesse. En début de grossesse, un stress prénatal aurait des conséquences néfastes sur le développement cognitif de l'enfant, tandis qu'en fin de grossesse, le stress aurait un impact négatif sur son développement émotionnel et comportemental **(O'Connor, 2003)**.

## 3. Les effets de stress chronique sur le système immunitaire

Ce n'est pas seulement notre bien-être mental qui est affecté par le stress chronique, il a également un effet important sur nos défenses immunitaires. Cela entraîne une plus grande vulnérabilité aux maladies et aux infections. Le stress chronique présente l'un des effets les plus inquiétants sur le système immunitaire. Quand nous faisons face à des niveaux de stress élevés, notre organisme réagit en produisant des hormones de stress. Il affaiblit ainsi le système immunitaire, qui devrait normalement être la première ligne de défense contre les infections**[2].**

### 3.1. La relation stress- immunité

La CRH (Corticotropin-releasing-hormone) est également un médiateur clé des interrelations stress – immunité. Le stress apparaît capable d'augmenter le nombre de leucocytes, tout en diminuant celui des lymphocytes B, des lymphocytes T (CD4+) et des cellules NK ; il accroît le taux des IgM sériques et diminue celui des IgA salivaires, tout en augmentant celui des anticorps spécifiques contre le virus Epstein-Barr et le virus Herpès, et il diminue la prolifération des lymphocytes **(Scantamburlo et scheen,2012).**

Le stress active le système nerveux central qui active, à son tour, la production de cytokines, médiateurs de l'immunité et de l'inflammation. Par ailleurs, la synthèse des cytokines module la libération de CRH. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNFa), d'autres sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-14). Les cytokines périphériques parviennent au cerveau par l'intermédiaire des régions où la barrière hémato-encéphalique est perméable. Elles sont également capables d'activer des fibres afférentes du nerf vague (X), par l'intermédiaire de l'IL-1, l'IL-6 et le TNFa. De nombreux travaux témoignent de l'implication des cytokines pro-inflammatoires dans la neurodégénérescence. Ces cytokines pourraient aussi contribuer aux symptômes d'insomnie et de fatigue **(Scantamburlo et scheen,2012).**

### 3.2.Les effets de stress chronique sur le système immunitaire innée

Toutes les recherches menées pour comprendre les conséquences du stress sur le système immunitaire ont démontré que le stress provoque une réorganisation des cellules immunitaires dans les divers tissus. En cas d'exposition prolongée au stress, le nombre de cellules immunitaires circulantes diminue généralement et la redistribution cellulaire entre les différents tissus est réduite. En réduisant l'expression des molécules du CMH-, le stress chronique diminue la survie et la capacité phagocytaire des macrophages, ainsi que leur capacité à présenter des antigènes aux cellules LT. L'impact du stress chronique sur d'autres cellules du système immunitaire inné est également observé. En réalité, des injections répétées de corticostérone pendant plusieurs jours chez la souris ont montré une diminution de la cytotoxicité des cellules NK **(Fonte,2018).**

#### 3.2.1. Effets de stress sur les cellules NK

Le stress chronique est associé à une baisse de cytotoxicité. Irwin trouve une diminution de 50% de l'activité des cellules NK chez les individus souffrant de dépression comparée à une population témoin **(Irwin *et al.*, 1990)**. Chez le rat, l'exposition au stress chronique engendre une baisse du nombre et de l'activité des cellules NK par la voie beta adrénergique. En effet, lorsqu'un béta-bloquant comme le propanolol, est utilisé, le stress ne semble plus avoir d'impact sur les cellules NK. Or les glucocorticoïdes (in vivo poststress ou in vitro) sont associés à une hausse des récepteurs beta-adrénergiques à la surface de ces cellules. Les deux voies du stress agissent donc en synergie : l'axe corticotrope potentialise l'action du système nerveux sympathique sur la cytotoxicité **(Lorenzo *et al.*, 2015)**. De plus, il a été montré in vitro

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

### 3.2.2. Effets de stress sur les neutrophiles

Selon une étude japonaise, le stress chronique est lié à une diminution de la capacité phagocytaire des neutrophiles chez les hommes âgés **(Tsukamoto et Machida, 2012)**.

Ils constatent un lien entre le nombre d'événements stressants dans les 18 mois précédant le prélèvement et un faible taux de phagocytose. C'est ce qui avait déjà été vu chez le rat. Effectivement, une exposition prolongée à un stress sonore réduit la capacité de phagocytose des neutrophiles. Le rôle des catécholamines serait essentiel dans ce processus, car la chirurgie de supprimer les médullosurrénales (plusieurs semaines avant le stress sonore) rétablit les capacités de phagocytation **(Brown *et al*., 2008).**

### 3.2.3. Effets de stress sur les macrophages

Cette inhibition de certaines fonctions lymphocytaires pourrait être due à l'activation du système de l'immunité innée lors du stress. Effectivement, la production d'anticorps après une stimulation antigénique semble être liée à la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 **(Moraska *et al*., 2002)** .De plus, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T dans la rate ou dans les ganglions lymphatiques après un stress disparaît si l'on enlève les macrophages de la culture cellulaire **(Boutabet et Achiri 2021)**. Il est probable que les macrophages exercent leur propriété suppressive via la production de NO (Oxyde Nitrique) **(Coussons-Read *et al*., 1994)**.Dans la rate, la diminution de la prolifération lymphocytaire est induite par les catécholamines puisque l'utilisation d'antagonistes des récepteurs b-adrénergiques prévient l'effet du stress. Le rôle des glucocorticoïdes serait moins important puisque l'adrénalectomie ne supprime pas l'effet inhibiteur du stress **(Cunnick *et al*., 1990)**. En revanche, la suppression de la prolifération des lymphocytes sanguins serait plutôt permise par les glucocorticoïdes **(Cunnick *et al*., 1990)**.

### 3.3. Effets du stress sur le système immunitaire adaptatif

En plus de favoriser la réponse immunitaire humorale aux dépens de la voie cellulaire, le stress a aussi un impact sur l'activité lymphocytaire. Action sur les lymphocytes T Les personnes en charge d'individus atteints de la maladie d'Alzheimer, (appelé aussi « aidants »)

montrent des signes de stress associés à un taux de lymphocytes T diminué par rapport à la population témoin**(Kiecolt *et al.*, 1987)**.Une baisse du ratio lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T régulateurs est également observé chez ces personnes. Or les lymphocytes T régulateurs inhibent la prolifération des lymphocytes T effecteurs. Toujours en s'intéressant aux « aidants », Bauer note une baisse de la capacité proliférative des lymphocytes T. Il observe une diminution de la sensibilité des lymphocytes aux glucocorticoïdes ainsi qu'une diminution de sécrétion de l'IL-2 (cytokine responsable de l'expansion lymphocytaire) **(Bauer *et al.*, 2000)**.Kiank montre que cette perte de capacité lymphocytaire en situation de stress chronique (restriction spatiale et stimuli sonores) engendre un risque d'infection accrue à la bactérie E.coli. Chez les souris stressées, la lymphopénie est due, comme chez l'homme, à une diminution de la capacité de prolifération des lymphocytes T et à une apoptose thymique des lymphocytes T régulateurs **(Kiank *et al.*, 2006)**.Contrairement à ces observations précédentes lors d'un stress aigu, Dhabhar observe d'ailleurs qu'un stress chronique 42 (confinement avant la sensibilisation de 6h par jour durant plusieurs semaines) diminue la réponse d'hypersensibilité de type 4 **(Dhabhar, 2009)**.

### 3.3.1. Effets du stress sur les lymphocytes T

Selon plusieurs recherches, il a été démontré que les LT sont vulnérables au stress. Une étude réalisée sur des rats qui ont été soumis à un stress répété, tel qu'un choc électrique pendant 7 ou 14 jours, a révélé une diminution significative de leur masse corporelle ainsi que de la masse de leur rate en raison du stress. Les résultats de cette même expérience ont révélé une réduction du nombre total de cellules mononucléées, notamment des cellules T cytotoxiques, dans la rate et le sang, ainsi qu'une réduction de leur capacité de prolifération après stimulation mitogénique **(Fonte,2018).**

### 3.3.2.Effets du stress sur les lymphocytes B

Le stress a la capacité d'influencer considérablement la fonction et l'efficacité des LB. Par exemple, chez des souris où des implants ont été implantés pour augmenter le taux de glucocorticoïde sanguin à des niveaux similaires à ceux causés par le stress ou les traumatismes, une diminution de 50% des lymphocytes B périphériques a été constatée, ce qui s'explique par l'apoptose des progéniteurs B. De plus, une étude réalisée chez des étudiants a prouvé qu'un stress psychologique chronique, qui se manifeste par une augmentation du taux de cortisol salivaire, entraîne également une réduction des lymphocytes B circulants **(Fonte,2018).**

**4. L'effet du stress sur la balance Th1/Th2**

Le stress augmente la production d'anticorps en réponse à un vaccin ; cette augmentation est due aux IgM et aux IgG1 mais pas aux IgG2a **(Shanks et Kusnecov, 1998**). Inversement, lorsque le stress diminue la production d'anticorps, celle-ci concerne les IgG2a mais pas les IgG1 **(Fleshner *et al*., 1996)**. Dans les deux cas, les immunoglobulines de type Th2 sont plus favorables .Une autre méthode consiste à compter le nombre de clones de type Th1 et Th2 dans les organes lymphatiques en réponse à une vaccination. La présence du marqueur moléculaire CD45RC sur les lymphocytes Th permet de différencier les cellules de type Th1 (CD45RC+) de celles de type Th2 (CD45RC-). Enfin, la balance Th1/Th2 peut être appréciée en mesurant la quantité de cytokines de type 1 et 2 produites in vitro. Certaines études rapportent effectivement une orientation de la production de cytokines vers le type Th2

**(Boumaza et Benferdi, 2019).**

**5. L'effet des glucocorticoïdes et des catécholamines sur la balance Th1/Th2:**

Le basculement vers un profil Th2 lors du stress s'expliquerait par le fait que les glucocorticoïdes favorisent la production de cytokines de type Th2 par les lymphocytes T CD4 et inhibent la production de cytokines Th1 **(Boumaza et Benferdi,2019)**. Globalement, les catécholamines inhibent les lymphocytes de type 1. Les clones Th1 expriment le récepteur adrénergique b2 et leur exposition in vitro à un agoniste du récepteur inhibe la production d'IL2 et d'IFN-g. En revanche, le récepteur b2-adrénergique est indétectable sur les clones Th2 et leur production de cytokines n'est pas altérée par les catécholamines

**(Ramer-Quinn *et al*., 1997).**

**6. Effet pro-inflammatoire**

Il existe très peu de données sur les effets d'un stress sur la réactivité inflammatoire des animaux de ferme. Au contraire, il y a une grande quantité de publications chez le rongeur où la capacité du système immunitaire à développer une réponse inflammatoire a été évaluée en cultivant les cellules immunitaires in vitro avec du lipopolysaccharide (LPS). Le LPS est une substance massive présente dans la paroi des bactéries Gram négatives. Elle stimule la production de cytokines inflammatoires par les lymphocytes B, les monocytes et les macrophages. Chez les rongeurs, des échecs sociaux répétés, une seule séance de chocs électriques et une nage forcée dans de l'eau froide augmentent la sécrétion de cytokines inflammatoires comme l'interleukine-1β (IL-1β) ou l'interleukine-6 (IL-6) par les cellules de

la rate, les macrophages péritonéaux et les macrophages pulmonaires stimulés au LPS. Outre la stimulation de la sécrétion de cytokines inflammatoires, le stress peut réduire la sensibilité des macrophages aux glucocorticoïdes. (Figure7) **(Merlot,2004).**

Cela entraîne un effet inhibiteur plus faible de l'hormone sur la production de cytokines inflammatoires. Les conséquences de cette réduction de la sensibilité aux glucocorticoïdes associée à la stimulation de la production de cytokines inflammatoires peuvent être dramatiques **(Merlot,2004).**

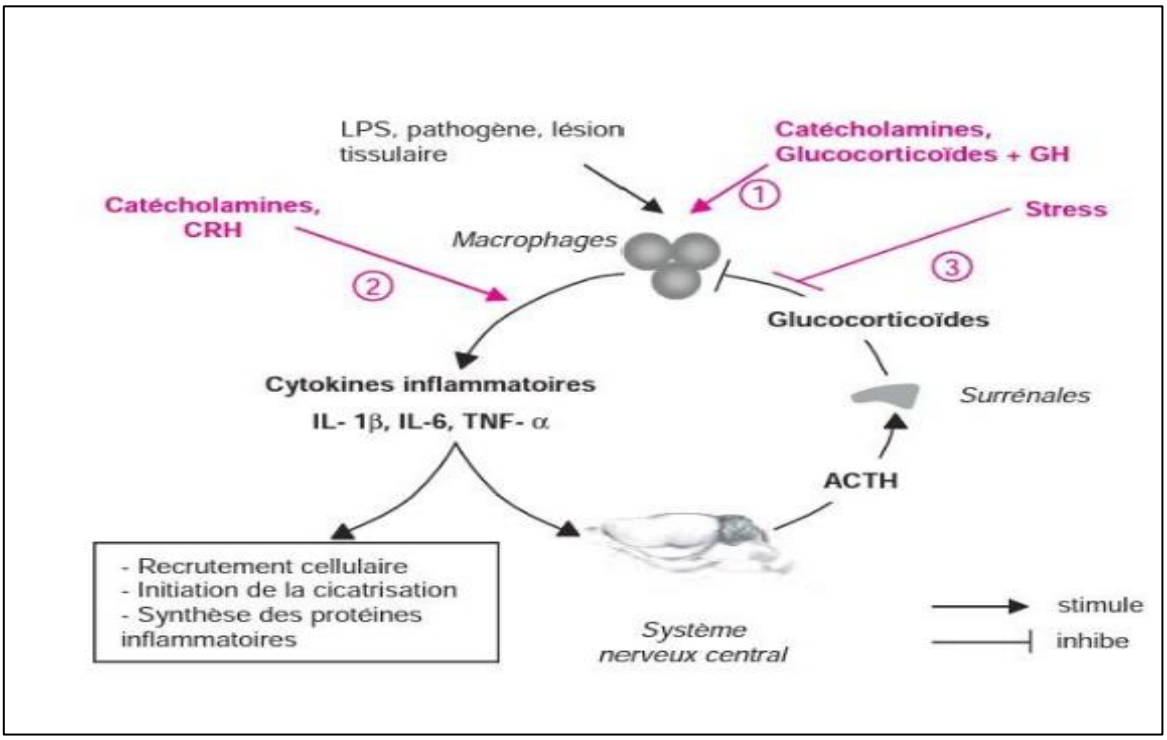



**Figure 7:** Modes d'action du stress sur la réponse inflammatoire systémique **(Merlot,2004).**

Les glucocorticoïdes libérés lors du stress exercent un effet anti inflammatoire sur les macrophages, mais d'autres molécules impliquées dans la réponse de stress exercent un effet opposé.

1 – Les catécholamines et le couple glucocorticoïdes – hormone de croissance peuvent induire la transcription de gènes de cytokines inflammatoires en l'absence de tout stimulus d'origine microbienne ou lésionnelle.

2 – En présence de signaux inflammatoires tels que le LPS, les catécholamines et le CRH pourraient agir en synergie avec le LPS pour augmenter la libération de cytokines inflammatoires.

3 – Le stress réduit aussi la capacité des cellules immunitaires à s'adapter aux glucocorticoïdes. CRH : corticolibérine, GH : hormone de croissance, IL-1β : interleukine1β, IL-6 : interleukine-6, LPS : lipopolysaccharide, TNF-α : facteur de nécrose tumorale α.

### 7. Effet anti-inflammatoire

Cependant, le stress n'a pas toujours un effet pro-inflammatoire. Par exemple, chez le veau, l'exposition à une marche forcée dans des conditions froides empêche l'accumulation de macrophages et de polynucléaires dans les poumons suite à une inoculation de pasteur elles. La principale source de l'effet anti-inflammatoire du stress est l'action des glucocorticoïdes. En effet, une fois que l'hormone a été liée à son récepteur, elle se déplace vers le noyau où elle exerce deux actions. En se fixant à l'ADN, elle stimule la production de protéines anti inflammatoires et bloque la production de protéines de l'inflammation respectivement. La liaison du complexe glucocorticoïdes-récepteur au facteur de transcription NF-kB empêche également la transcription de cytokines inflammatoires. (figure 8) **(Merlot,2004).**

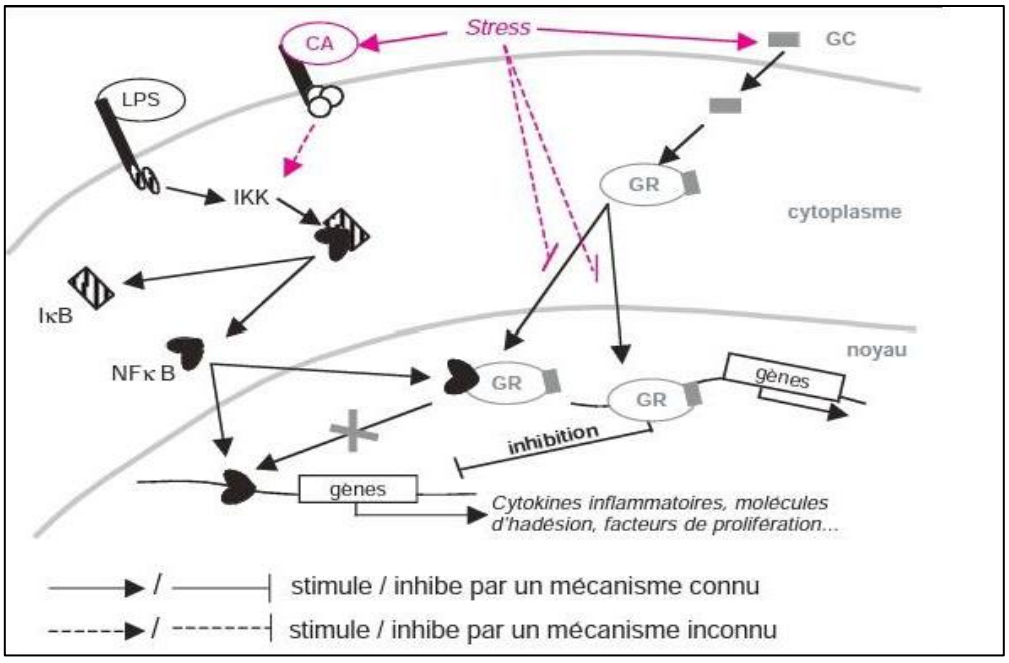



**Figure 8**: Régulation intracellulaire de la réponse inflammatoire et modes d'action du stress **(Merlot,2004)**.

La voie de transcription du facteur NF κB est l'une des principales voies induisant la synthèse de médiateurs de l'inflammation (cytokines inflammatoires, molécules d'adhésion, facteurs de prolifération). L'activation d'une cellule immunitaire par du lipopolysaccharide (LPS) ou par une cytokine inflammatoire telle que l'IL-1 déclenche une cascade de transduction menant à la phosphorylation de I κB par le complexe IKK et à sa séparation du facteur nucléaire

kappa B (NF κB). NF κB peut alors migrer vers le noyau et activer la transcription de gènes de l'inflammation. Les glucocorticoïdes (GC) franchissent la membrane cellulaire, se lient à leur récepteur (GR) et migrent dans le noyau. Le complexe glucocorticoïdes – récepteur peut soit se lier à NF κB, empêchant ainsi la transcription de gènes pro- inflammatoires, soit se lier à un site de transcription et induire la synthèse d'autres gènes tels que I κB ou la cytokine anti-inflammatoire IL-10. Le stress pourrait favoriser la production de cytokines inflammatoires par le biais des catécholamines (CA), qui activeraient la voie NF κB ou potentialiseraient son activation. Le stress favorise également la réponse inflammatoire en empêchant le complexe glucocorticoïde – récepteur de migrer dans le noyau et d'inhiber la voie NF κB**(Merlot,2004).**

## 8. Production de cytokines inflammatoires et résistance aux glucocorticoïdes

### 8.1. Le stress augmente la production de cytokines inflammatoires

La plupart des études concernant la production de cytokines par les cellules immunes après stress utilisent des mitogènes spécifiques des lymphocytes T ou B (phytohémagglutinine, concanavaline A, pokeweed) ou des antigènes contre lesquels l'animal avait été préalablement vacciné (globules rouges de mouton, KLH…). Des études récentes se sont intéressées à la capacité de ces cellules à produire une réponse de type inflammatoire, en utilisant par exemple du lipopolysaccharide (LPS). Il semble que le stress puisse accroître la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 ou l'IL-6 par les cellules spléniques en réponse au LPS. **(Boumaza et Benferdi,2019).**

### 8.2. Le stress induit un état de résistance aux glucocorticoïdes

Après une session de chocs électriques ou un stress social chronique, la sensibilité des cellules immunitaires à l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est diminuée

**(Merlot ,2003).**

Cela se traduit par un moindre effet inhibiteur de l'hormone sur la prolifération des cellules immunitaires et sur leur production de cytokines inflammatoires **(Stark *et al.*, 2001)**. Chez la souris, il a pu être montré que cette modification de sensibilité concerne les macrophages mais pas les lymphocytes B **(Stark *et al.*, 2001)**. De façon intéressante, la résistance aux glucocorticoïdes n'apparaît pas dans tous les compartiments ; elle est observée dans la rate mais pas dans la cavité péritonéale **(Avitsur *et al.*, 2002)**. Ce phénomène s'atténue progressivement après l'arrêt du stress. Ainsi, la résistance induite par le stress social chez la

souris est toujours visible dix jours après la fin du stress mais a totalement disparu au bout d'un mois **(Avitsur *et al.*, 2002)**.

Les mécanismes moléculaires responsables de l'induction de la résistance aux glucocorticoïdes par le stress ne sont pas entièrement élucidés. Le stress ne modifie pas l'expression du récepteur aux glucocorticoïdes (GR). En revanche, il empêche la migration du GR du cytoplasme vers le noyau **(Quan *et al.*, 2003)**.

**9.Les effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire**

En psychoneuroimmunologie, les études ont démontré que les perturbations immunitaires causées par le stress peuvent avoir des répercussions importantes sur la santé. Toutes ces études ont largement mis en évidence un impact négatif des stress sur le système immunitaire de l'Homme ou des animaux **(Gaignier,2014).**

Toutefois, les hormones telles que la prolactine, l'hormone de croissance et l'hormone neurotrophique ont la capacité d'influencer les cellules du système immunitaire, contrairement aux catécholamines et aux glucocorticoïdes. 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 **(Gaignier,2014).**

**10. L'effet du stress sur l'immunité anti tumorale**

Le stress est souvent présent chez les patients atteints de cancer tout au long de leur expérience de la maladie. Elle a des conséquences qui vont au-delà de l'inconfort psychologique qui entraîne souvent des difficultés d'adaptation, voire contribue à la décompensation de pathologies psychiatriques. De plus, elle peut influencer la maladie tumorale en affectant l'immunité anti tumorale, ce qui peut influencer le parcours évolutif de la maladie et son pronostic. On a également étudié le stress d'isolement chez des rats en le comparant au stress d'isolement et de retrait que certains patients atteints de cancer éprouvent. On a également

observé une corrélation entre la diminution de l'activité des cellules NK et la réduction du taux de macrophages liée au stress, ainsi qu'avec l'activation des différentes étapes métastatiques et une mauvaise réponse à la chimiothérapie **(Masmoudi *et al* .,2007).**

En expérimentant sur des rats atteints de pathologie tumorale, Ben Eliayhu a examiné l'impact de l'altération de l'activité des cellules NK causée par un stress (la nage épuisante). sur la susceptibilité de développement de métastase. Il a 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. Selon lui, l'altération de l'activité des NK est le principal facteur de développement de métastases en situation de stress. On a également étudié le stress d'isolement chez des rats en le comparant au stress d'isolement et de retrait que certains patients atteints de cancer éprouvent. À cet égard, la diminution de l'activité des cellules NK et la réduction du taux de macrophages liée au stress ont été associées à l'activation des différentes étapes métastatiques et à une mauvaise réponse à la chimiothérapie respectivement **( Ben-Eliyahu *et al*.,1999).**

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

**(Ader *et al*.,1995).**

### 10.1.A l'échelle cellulaire

Le taux total de lymphocytes circulant (B-T) diminue, le ratio CD4/CD8 augmente, la réponse prolifération aux agents mitogènes diminue, l'activité cytotoxique des cellules NK diminue et l'activité des monocytes diminue.**(Masmoudi *et al* .,2007)**

### 10.2. A l'échelle moléculaire

Les compléments C3, C4 sont plus élevés, les anticorps spécifiques anti HPV1 et anti EBV sont plus élevés, mais surtout l'axe hypothal amohypophysaire et le système sympathique sont hyperactifs avec des taux élevés d'adrénaline et de cortisol. Différentes théories ont été avancées afin d'expliquer l'impact du stress sur l'évolution de la maladie cancéreuse en utilisant l'immunité anti-tumorale. Les principales hypothèses sont liées à l'effet immunosuppresseur des hormones de stress (comme le cortisol et l'adrénaline). Ces hormones sont connues pour leur effet inhibiteur sur la production d'IL12 et TNF α par les cellules présentatrices de l'antigène, ce qui favorise le développement des TH1 et oriente la réponse immunitaire cellulaire grâce à l'activité cytotoxique des lymphocytes, des cellules NK et des macrophages. Le stress réduit également l'activité des récepteurs de l'IL2 dans les lymphocytes T. En revanche, l'IL10 est

présent à des niveaux élevés et favorise le développement des TH2. Ainsi, le stress favorise la réponse immunitaire humorale en fonction de la réponse cellulaire plus impliquée dans l'immunité anti-tumorale **(Agarwal et Marshall,1998 ).**

On a également étudié la mélatonine, une autre hormone de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, le stress chronique altère le rythme circadien de cette hormone et peut avoir des conséquences sur la pathogénie des tumeurs. Un certain nombre de recherches épidémiologiques indiquent que le risque de cancer est plus élevé chez les individus présentant un risque élevé de dérèglement du rythme de sécrétion de la mélatonine. Selon l'hypothèse, l'interaction entre la mélatonine et la pathogénie cancéreuse impliquerait l'activation de la sécrétion de cytokines telles que l'IL2, l'IL6, le TNFδ et le TNFα, ce qui stimulerait les cellules NK, ce qui entraînerait un effet pro-apoptotique direct sur les cellules cancéreuses et un autre effet anti oxydatif **(Kwiatkowski *et al*.,2005).**

## 11. Conséquences physiopathologiques d'un stress chronique

Le système nerveux et le système endocrinien sont en même temps influencés par le stress, les stimuli cognitifs, par l'hippocampe, et le rythme circadien. Les stimuli qui stimulent le système immunitaire entraînent également l'activation de ces deux systèmes, ce qui entraîne la production de cytokines. La « Corticotrophin Releasing Hormone » (CRH) (figure9 ) joue un rôle essentiel en intégrant les réponses au stress de ces divers systèmes. En activant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), on produit des glucocorticoïdes et en activant le locus coeruleus, on active le système nerveux sympathique avec la production de catécholamines. Larmier La première étape implique d'analyser le facteur stressant à travers les structures limbiques. L'amygdale et l'hippocampe sont responsables de la régulation des neurones contenant la CRH. Le stress peut causer de l'anxiété en raison d'un dysfonctionnement amygdalien ou d'un dysfonctionnement hippocampique. La perception de la peur et de l'anxiété est influencée par l'amygdale, qui produit de la noradrénaline qui stimule les neurones par aventriculaires de l'hypothalamus. En cas de stimulation de l'axe corticostérone par l'amygdale, l'hippocampe, qui a des récepteurs aux glucocorticoïdes, exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol est excessif **(Scantamburlo et scheen,2012).**

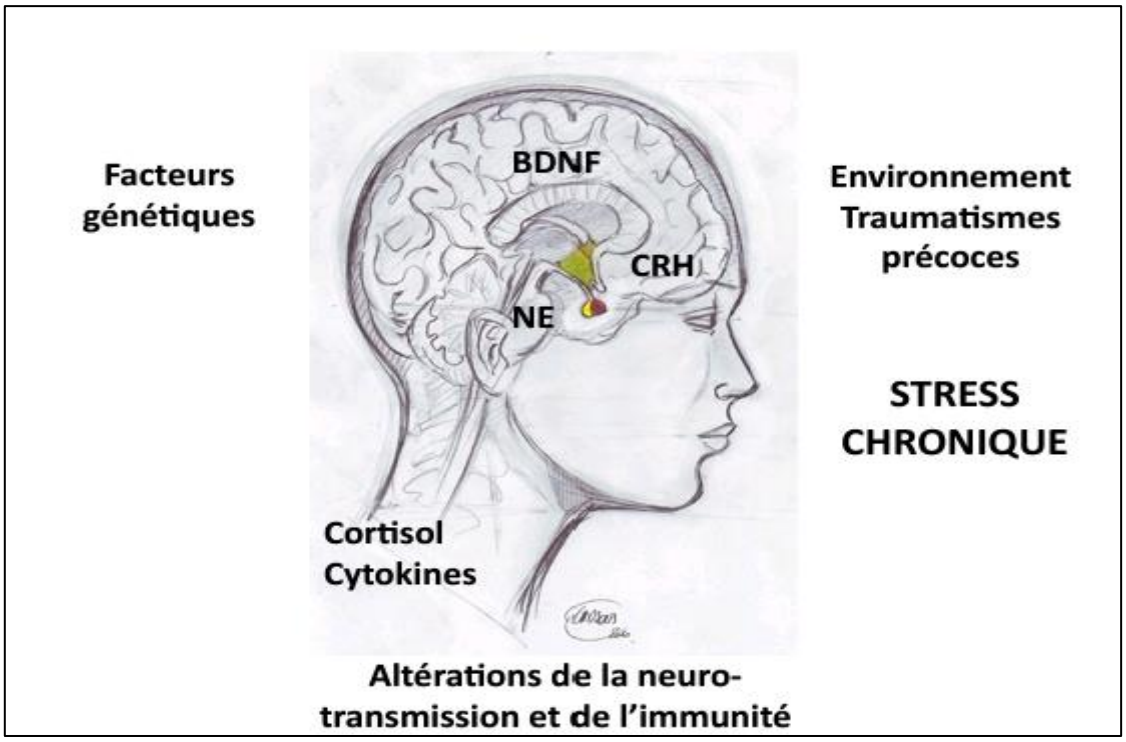



**Figure 9**: Interrelations entre le système nerveux, le système neuro-endocrininen et le système immunitaire lors d'un stress chronique **(Scantamburlo et scheen,2012)**.

La Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) est le médiateur central de ces différents systèmes. L'activation de l'axe du stress aboutit à la libération de cortisol et de catécholamines (norépinéphrine ou NE). Ces axes sont aussi activés par des stimuli agissant sur le système immunitaire avec la synthèse de cytokines qui modulent la synthèse de CRH. Le stress, les facteurs génétiques et l'environnement interagissent de manière complexe. Le cortisol inhibe la synthèse du « Brain Derivated Neurotrophic Factor » (BNDF) hippocampique **(Scantamburlo et scheen,2012)**.

# *Conclusion*

## Conclusion

En conclusion, le stress chronique a un impact significatif sur le système immunitaire en affaiblissant sa capacité à combattre les infections et les maladies. Les hormones de stress libérées en réponse à une exposition prolongée au stress suppriment la fonction immunitaire, laissant le corps vulnérable à diverses affections. Il est donc essentiel de trouver des moyens efficaces de gérer le stress chronique pour maintenir un système immunitaire fort et sain. Des techniques de gestion du stress telles que la relaxation, la méditation, l'exercice et une alimentation équilibrée peuvent aider à réduire les effets négatifs du stress sur l'immunité. Il est également important de rechercher un soutien professionnel si le stress chronique devient trop accablant pour pouvoir maintenir un bon équilibre mental et physique, le lien entre le stress chronique et l'immunité est indéniable. Le stress prolongé peut affecter négativement le fonctionnement du système immunitaire, le rendant moins efficace pour défendre le corps contre les maladies et les infections. Il est donc crucial de trouver des stratégies efficaces pour gérer le stress et maintenir une santé immunitaire optimale. En prenant soin de notre bien-être mental et émotionnel, en adoptant des habitudes de vie saines et en pratiquant des techniques de relaxation, nous pouvons renforcer notre système immunitaire et améliorer notre résilience face au stress chronique. Il est essentiel de prioriser notre santé globale et de chercher un équilibre qui favorise à la fois notre bien-être physique et mental.

**Résumé**

Le stress chronique est une réponse à long terme du corps à une situation ennuyeuse ou stressante. On sait que la tension n'est pas seulement un sentiment, il implique une réponse de votre esprit qui, en réponse à l'agression perçue, augmente la production de corticostéroïdes. Cette hormone envoie des signaux au reste du corps, ce qui a des conséquences différentes pour votre santé. Si la tension persiste et dure plusieurs semaines ou mois, il pourrait nuire à votre santé. Notre travail vise à apprendre sur le stress chronique et ses effets négatifs sur le corps humain, en particulier le système immunitaire. Le lien entre la tension et le déclin de l'immunité innée et adaptative est maintenant évident. Le stress extrême et prolongé nous rend plus vulnérables aux attaques de vecteurs de maladie. En fait, pendant une longue période de tension, notre corps libère plus d'hormones de stress telles que l'adrénaline, l'épinéphrine et le cortisol. Cette augmentation des niveaux d'hormones entraîne, d'une part, un changement dans la réaction inflammatoire ; d'autre part, une diminution du nombre et de l'activité des cellules immunitaires. Cependant, ils sont nécessaires : leur rôle principal est de détruire les agents infectieux ainsi que les cellules infectées. Ainsi, le stress constant et prolongé conduit à une série d'événements dans le corps, y compris l'affaiblissement de la performance du système immunitaire. Les personnes nerveuses et inquiètes deviendront plus sensibles aux microbes.

**Mots-clés** : stress chronique, système immunitaire, corticostéroïdes

**Abstract**

Chronic stress is a long-term response to the body of an annoying or stressful situation. I know that tension is not just a feeling, it involves a response from your mind that, in response to perceived aggression, increases corticosteroid production. This hormone sends signals to the rest of the body, which has different consequences for your health. If tension persists and lasts for several weeks or months, it could damage your health. Our work is aimed at learning about chronic stress and its negative effects on the human body, especially the immune system. This is the last one known as the body defense line. The link between tension and the decline in innate and adaptive immunity is now evident. Extreme and prolonged stress makes us more vulnerable to disease vector attacks. In fact, during a long period of tension, our body releases more stress hormones such as adrenaline, neur epinephrine and cortizol. This increase in hormone levels results, on the one hand, in a change in inflammative reaction; on the other hand, in a decrease in the number and activity of immune cells. However, they are necessary: their primary role is to destroy infectious agents as well as infected cells. Thus, constant and prolonged stress leads to a series of events in the body, including weakening the performance of the immune system. Nervous and worried people will become more sensitive to microbes.

**Thé Key words:** chronic stress, immune system, corticosteroids

## ملخص

الإجهاد المزمن هو استجابة طويلة الأمد للجسم لموقف مزعج أو مرهق نعلم أن التوتر ليس مجرد شعور، فهو يتضمن استجابة من عقلك والتي، استجابة للعدوان المتصور، تزيد من إنتاج الكورتيكوستيرويدات. يرسل هذا الهرمون إشارات إلى بقية الجسم مما له عواقب مختلفة على صحتك. إذا كان التوتر مستمرًا ويستمر لعدة أسابيع أو أشهر، فقد يؤدي ذلك إلى الإضرار بصحتك. يهدف عملنا إلى معرفة الإجهاد المزمن وآثاره السلبية على جسم الإنسان خاصة الجهاز المناعي. هذا الأخير الذي يعرف بخط الدفاع عن الجسم. لقد أصبح الارتباط بين التوتر وتراجع المناعة الفطرية والتكيفية واضحًا الآن. الإجهاد الشديد والمطول يجعلنا أكثر عرضة لهجوم مسببات الأمراض. في الواقع، خلال فترة طويلة من التوتر، يطلق جسمنا المزيد من هرمونات التوتر مثل الأدرينالين والنورإبينفرين والكورتيزول. هذه الزيادة في مستويات الهرمون تؤدي، من ناحية، إلى تغير في التفاعل الالتهابي؛ ومن ناحية أخرى، إلى انخفاض عدد ونشاط الخلايا المناعية. ومع ذلك، فهي ضرورية: دورها الرئيسي هو تدمير العوامل المعدية وكذلك الخلايا المصابة. وبالتالي، فإن الإجهاد الدائم والمطول يؤدي إلى سلسلة من الأحداث في الجسم، بما في ذلك إضعاف أداء الجهاز المناعي. سيصبح الأشخاص المتوترون والقلقون أكثر حساسية للميكروبات.

**الكلمات المفتاحية** : الإجهاد المزمن ،الجهاز المناعي ،الكورتيكوستيرويدات.

# *Référence bibliographique*

**Référence bibliographique**


1. **Ader R.Cohen N. Felten D. (1995)** : Psychoneuroimmunology : interactions between the nervous system and the immune system. The Lancet ; 345(8942): 99-103
2. **Agarwal SK. Et Marshallgd JR. (1998)** : Glucocorticoid-induced type 1/type 2 cytokine alterations in humans : a model for stressrelated immune dysfunction. Journal Interferon Cytokine Res ;18 (12): 1059-68.
3. **Algava. (2011) :** Stress au travail et santé. Situation chez les indépendants. Paris : Les éditions INSERM.
4. **Aurélie Céléier .( 2002)** : étude des effets du stress sur les processus de restitution mnésiques chez la souris normale ou alcoolique : approches comportementale pharmacologique et neurobiologiques . thése mémoire , université de Bordeaux I , France ; 357p
5. **Avitsur R.Stark JL. Dhabhar FS.Padgett DA. Sheridan JF. (2002)** :Social disruptioninduced glucocorticoid resistance : kinetics and site specificity. Journal of Neuroimmunology ;124 (1-2):54-61
6. **Baily MT.Scot E. D. Jeffrey D.Galley.Amy RH. Rébecca G. et al . (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.
7. **Bauer M .Vidhara K .Perks P. wilcock G . Liahtman SL .Et Nola .(2000)** :Chronic stress in caregivers of dementia patients is associates with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids . journal of neuroimmology ; 103 (1) : 84-92
8. **Bauer M .Vidhara K .Perks P. wilcock G . Liahtman SL .Et Nola .(2000)** :Chronic stress in caregivers of dementia patients is associates with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids . journal of neuroimmology ; 103 (1) : 84-92
9. **Ben-Eliyahu S.Page GG. Yirmiya R.Shakhar G. (1999)** :Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. International journal Cancer ; 80 (6) : 880-8.
10. **Bouguenoun I. Et Mairif S .(2010)** : les effets du stress sur le système immunitaire .thése mémoire , université de Guelma , alg ; 92 p
11. **Boumaza A. Et Beferdi W. (2019)** : étude de l'effet de stress des examens de fin d'année sur la répartition leucocytaire chez les étudiants menacés d'échec. Thése mémoire, université des Créées Mento. Constantine, alg ; 86p

12. **Bousta E-R D (2001)** : effets du stress exprémental que les réponses comportementale gastrique immunitaire et endocrinienne :implication et interaction des réopteurs opioïde et Benz odiazépinique dans les perturbations de l'immunité cellulaire chez la souris stressée . thése, université de Metz ; 249p
13. **Boutabet N. Et Achiri R .(2012):** effet de stress environmental sur le système immunitaire . Thèse mémoire ,université 8 mai 1945 de Guelma, Alg ; 67p
14. **Brahmi S. (2019)** : Étude de l'effet du stress chronique de contention sur les paramètres biologiques et biochimique chez les hamsters syriens . thése mémoire , université de Larbi Tebessi -Tébessa , alg ; 50p
15. **Brouwers EP.van Baar AL. Pop VJ. (2001)** : Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. Infant Behavior and Development ; 24(1) : 95-106.
16. **Brown AS .Lovine JD .Green PL .(2008)** : Sexual dimorphisme in the effect of sound stress neutrophil function .journal of neuroimmunology ;205 ( 1-2) : 25-31
17. **Calvo M C . Six E. André I S. Laure coulombel. (2007)** : Hématopoïèse humaine des cellules CD 34 au lymphocytes T. médecin/ sciences ; 23(2) :151.160
18. **Chabbi w .Et Hadjadj A .(2014)**: utilisation d'une recette thérapeutique , effet sur le système immunitaire. thèse mémoire ,université 8 mai 1945,Alg ; 63p
19. **Chehaibou F . ( 2022)** : stress chronique : prise en charge holistique de ses impacts par une approche psycho/ neuro physiologique, points clés nécessaires au pharmacien dans l'exercice de ses fonctions . thése, université de Lorraine , France ; 105 p
20. **Churefa L.EtChaouche S. (2014)** : Le stress professionnel chez les femmes atteintes du goitre Etude (08) cas réalisé. Au sien de l'établissement public de santé et de proximité de seddouk . thèse mémoire, Université de bejaia , Alg ; 116 p
21. **Coussous -Read ME . Maslonek KA . Fecho K .Et Perez L .Lysle DT .(1994)** :Évidence for thé involvement of macrophage - derived nitric oxide in the modulation of immune status by a conditioned aversive stimulus . Journal of neuroimminology ; 50 (1) : 51-58
22. **Cunnick J E . Lysle D T . Kucinski B J . Rabin B S . (1990)** : Evidence that shock - induced immune suppression is mediated by adrenal hormones and peripheral ß - adrenergic receptors .Pharmacology Biochemistry and Behavior ;36 ( 3 ) :645-651
23. **Delves . ,Martin .,Burton . ,Boitt .(2008)** : fondaments de immunologie chapite 3 : Anticorps ;465p

24. **Dhabhar F. (2009):** Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. Neuroimmunomodulation ;16 (5): 300-317.
25. **Diego MA.Field T. Hernandez-Reif M. (2005)** : Prepartum, postpartum and chronic depression effects on neonatal behavior . Infant Behavior and Development ;28( 2) :155 - 164.
26. **Frihi M. khelil I. kolli R . (2017)** : Étude de l'impact du stress environnement sur le système immunitaire. Thése mémoire, université de Guelma, alg; 79p
27. **Fleshner M. Brennam F X. Nguyen KT. Watkins L R. Maier S F. (1996)** :RU-486 blocks differentially suppressive effect of stress on in vivo anti-KLH immunoglobulin response. American Journal of Physiology ;271(5) : R1344-R1352.
28. **Fonte C. (2018)** : effets de différentes modéles de stress sur le développement lymphocytaire .thése Doctorat , université de Lorraine, France ;136 p
29. **Gaignier F. ( 2014)** : Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesantur simulée ,Ihypergravité ou les stress chronique ultra légers. thèse Doctorat, université de Lorraine, France ; 203p
30. **Gordon S .(1995):**The macrophage.Bioessays ;17(1):977-986
31. **Grabsi B . Haddad B .Kebbaci K.(2022)**: Les déficits immunitaires chez les enfants . thèse mémoire , Université de Guelma,Alg ;72p
32. **Graz B. Et Falquet J. (2010)** : stress gestion naturelle. Paris .éditions sang de la terre ; 94p
33. **Irwin M . Patterson T . Smith TL . Caldwell C .Et Brown CA. Et Christian J . (1990):** Biological psychiatry ;27 ( 1 ) :22-30
34. **Jérémy J.(2019)** : effets de stress associés les cellules dendritiques. Thése Doctorat , université de Lorraine
35. **Jonathan V .,Guslaine C., Rosenzwajg M.(2023)** : chapitre 2 structure et l'organisation gén3ral du système immunitaire ;465p
36. **Justine C. ( 2023)** : Tensions D'approvisionnement et immunoglobulines humaines polyvalentes et France suite a la crise de la covid- 19 constat conséquence et solution .thése Doctorat , université de France
37. **Kiank C .Holtfreter B . Starke A. Mundt A.Wilke C.Et Schütt C .(2006)** :Stress susceptibility predicts the severity of immune depression and the failure to combat bacterial infections in chronically stressed mice .Brain , behavior , and immunity ; 20 ( 4 ) : 359-368

38. **Kiecolt – Glaser JK . Glaser R . Shuttleworth ES. Dver CS .Ogrocki p .(1987)**:Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims.Psychosomatic medicine ;49 ( 5 ) : 523-535
39. **Kouassi E. Revillard JP. Fournier M. Ayotte p. Et Rov R. Et Brousseau p. et al(2003)** : système immunitaire. Environnement et santé publique- fondements et pratiques : 687-698
40. **Krukowski K .Eddy J .Kosik KL . Konley T. Janusek LW .(2011**) :Glucocorticoid dysregulation of natural killer cell function through epigenetic modification. Brain , behavior , and immunity ; 25 ( 2 ) : 239-249
41. **Kwiatkowski F. Abrial C. Gachon F.Chevrier R. Cure H.Et Chollet P. (2005)** :Stress, cancer et rythmr circadian de la melatonine. Pathologie Biologie ; 53(5) :269-72
42. **LABADLA K. Et Guerrouf K. (2021)** : stress , patologies et immunité . Thèse mémoire, université de Guelma, alg ; 72 p
43. **Laskine M. (2014)** : la réponse inflammatoire à l'exercice chez les patients atteints de fibrase kystique et sa modulation par la réadaptation .thése mémoire , université de Montréal ; 95 p
44. **Légeron P . (2008)** : le stress professionnel. L'information psychiatrique ; 809.820
45. **Lorenzo B.Oliveira M. Greco C. Suchecki D. (2015)** : Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by β-adrenergic signaling.Psycho-neuroendocrinology ; 57 :134-143.
46. **Lupien SJ. (2011)** : Stress, mémoire et vieillissement. La revue francophone de gériatrie et de gérontologie ; 18 (178) .
47. **Lupieu S. (2015)** : l histoire de la science du stress : de Hans Selye à la découverte des anti – inflammatoire .santé mentale au Québec ; 40(2) :275-286
48. **Masmoudi J . Maaly I . Kallel D . Brahem J . Jaoua A (2007)**:Stress : Dépression et immunité anti -tumorale.J .Info.M.sfax ,13/14,1-5
49. **Maucinelli – NE. ugolini D. Vivier Med Sci E.(2013)** : les cellules natural killer .Paris ; 29 :389-395
50. **Merlot E . (2003)** : Modulation de la production de cytokines par l'environnement social et susceptibilité aux infections. Thèse Doctorat, université de Paris ;229 p
51. **Merlot E . (2004)** : conséquence du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage . INRAE productions animales ;17(4) :255-264

52. **Messak N. Bekkouche H. Bekakra R .Lassoued Z .( 2022)** : évaluation statistique ,hormonale et biochimie de stress chez les enseignants de l'université dEL- Oued. thèse mémoire , université Echahid Hamma Lakhdar Eloued , alg ; 54 p
53. **Moisan M P. Et Moal M. ( 2012)** : le stress dans tous ses états. Médecine/ sciences 28(6-7) :612-617
54. **Moraska A.Campisi J. Nguyen K. Maier S. Watkins L. ET Fleshner M. (2002)** : Elevated IL-1beta contributes to antibody suppression produced by stress. Journal of Applied Physiology, (93) : 207-215.
55. **Mtorpy J. Cassio L. Richard M. (2007)** : Stress chronique et cœur. jama Français ;298(14) :1722
56. **Musilli S.(2016)** : etude des mécanisme d'action du strontium 90 sur le système immunitaire à la suit. D' une contamination chronique .thèse doctorat, université paris - saclay preparee A ;239 p
57. **O'Connor TG.Heron J. Golding J. Glover V. (2003)** : Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children : a test of a programming hypothesis. Journal of Child Psychology and Psychiatry ; 44(7) :1025-1036.
58. **Parham p. (2003)** : le système immunitaire : chapitre 1 éléments du système immunitaire et leurs rôles protecteurs .Paris. Édition de Boeck université 7 rue Jacquemont F- 75017 ;371p
59. **Préface LC. (2018)** : stress aigu en situation : chapitre 1 le stress. Paris
60. **Quan N.Avitsur R.Stark JL. He L. Et Lai W. Dhabhar F S. et al.(2003)**: Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in splenocytes of socially stressed male mice. Journal of Neuroimmunology; 137(1-2): 51-58.
61. **Ramer-Quinn DS . Baker RA. Sandrs VM .(1997)** :Activated T helper 1 ans T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor : a mechanism for sélective modulation of T helper 1 cell cytokine production .journal of immunology (Baltimore MD : 1950) ; 159 (10) :4857-4867
62. **Rammal H .(2018)** : l' anxiiété trait et son lien avec l'expréssion des sous unité des réceptems (GABAA, 5 HT 1A , U- opioïdes et X1 - adrénérgique) et des marqueres du stress oxidatif au niveux du SNC (neurones et cellules gliales) et au niveau périphérique immunité cellulaire et humoral) : évaliation des effets de substances naturelle a potentiel cytoprotecteur . Thèse doctorat , université paul verlaine-Metz, frans ;196 p
63. **Sauvé M R. (2021)** : le stress d'un vie .France. Edition Multimondes

64. **Scantamburlo G. Et Scheen A. ( 2012)** : Rôle du stress psychosocial dans les maladies complexes .Revue Médicale de Liége ; 67(5-6)
65. **Sely H. (1936)** : A syndrome produced by diverse nucuous agents. Nature ;138(3479) :32.
66. **Shauks N .Et kusnecov A.(1998)** :Differential immune reactivity to stress in BALB/ cBy Jand C 57B4 6Jmice : in Vivo dependence on macrophage phisiology behavoir ; 65(1) :95-103
67. **Stark JL. Avitsur R.Padgett DA. Campbell KA. Beck FM. Et Sheridan JF(2001)**:Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative Comparative Physiology; 280(6): R1799-R1805.
68. **Tsukamoto K . Et Machida K. (2012)** : Effects of life events and stress on neutrophil functions in elderly men. Immun Ageing ; 9 :1-5.
69. **Voisine C. Benjamin T. Régis j. (2002)** : les cellule dentritique; Revue Française des laboratoires ; (341) : 31-42
70. **Younes S .(2015)** : Le stress : maladie du siècle .thèse doctorat, Université de Lille 2, France ; 79 p.

**Sit web**

[1]https://namasteaustress.wordpress.com/stress/les-causes-du-stress/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR1FLf__NfkkXiGgpkDjqvRWLLke3k-s52w1DD5e46SUOWH7gQLz3zTWow4_aem_AbJMmFm2ivcWOUtxRGZ-RDOCtGmlU6ILDjCQobhvC3L8HM1p0QoCzqO8vNhWRFR5guFKs278NT6tgnW_2qOfNxS7

Consulter le 03/05/2024

[2] https://www.santarome.fr/blogs/conseils-sante/effets-stress-defenses-immunitaires#:~:text=Affaiblissement%20du%20syst%C3%A8me%20immunitaire,lib%C3%A9rant%20des%20hormones%20du%20stress consulter le 3/5/2024