

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES ET DE L'INGENIERIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Mastère

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option: Immunologie Approfondie

Thème : Les effets du stress sur le système immunitaire

Présenté par :

BOUGUENOUN Imene

MAIRIF Samel

Membre de jury :

Président : HOUHAMDI M. (Pr) Université de Guelma

Examineur : AOUISSI M. (M.A) Université de Guelma

Encadreur : BENDJEDDOU D. (M.C) Université de Guelma

Juin 2010

Remerciements

Nous remercions Allah, Dieu le Miséricordieux qui nous a éclairé la voix de la science et de la connaissance et par sa grâce on a réussi à achever ce travail.

Nos sincères remerciements vont à Madame BENDJEDDOU D., Maître de conférences au département de biologie, pour les conseils judicieux et constants qu'elle nous a prodigué tout au long de ce travail.

Notre respect et notre reconnaissance sont adressés à Monsieur HOUHAMDY M., Professeur au département de biologie, qui a bien voulu présider ce jury.

Nous tenons à remercier Madame AOUISSI M., Maître assistant au département de biologie, de nous avoir accordé le privilège de participer à ce jury et d'examiner ce mémoire.

Enfin, que tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude en particulier les enseignants et les étudiants du département de biologie.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à celle qui m'a donné la vie et m'a appris mes premiers mots, ma défunte mère "Ratiba", que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

À mon père "Sahil" que je remercierai jamais assez pour son affection, ses conseils et ses encouragements.

À ma grand-mère maternelle qui a veillé sur mon éducation et mon bien-être et ma grand-mère paternelle pour ses prières.

À ma tante "Nina" pour son soutien moral et physique et ses encouragements.

À ma sœur chérie "Randa" que dieu la bénisse pour sa présence à mes côtés et son soutien.

À "Hadjer" et "Ines" que je considère toujours comme sœurs.

À tous les membres de la famille "BOUGUENOUN" et "KHERRAÏE" qui n'ont pas cessé de m'encourager.

Enfin à des personnes qui me sont très chères: Seyf, ainsi que Samiha, Amel, Ahlem, Amira, Meriem, Mouna et Amina.

Imene

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à tous ceux que j'aime

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines qui ont contribué de près ou de loin à ma formation. Affectueuse reconnaissance.

A mon oncle « Ahmed » pour son soutien moral et physique et ses encouragements.

A « Wahiba », « Imene », « Nouha » et « Madjeda » que je considère toujours comme sœurs.

A tous les membres de la famille « MAJRIFF », « ALJA » et « BARBECKE ».

A toutes mes amies, surtout : Amina, Amira , Ahlem, Amel, Samiha.K , Mouna, Merième, Samiha, ainsi que Hana et Sara avec qui j'ai partagé beaucoup d'émotion et m'ont beaucoup soutenu pendant les moments les plus difficiles ; que notre amitié puisse durer toute la vie.

Sans oublier le personnel hospitalier « Ibn Zohr » de Guelma, surtout : Dr. Belgharsa, Aziz, Abd allah, Souhila et Samira pour leurs encouragements et leur appui.

Sameh

Sommaire

Produced by ScantOPDF

Sommaire

Introduction	1
Partie théorique	
Chapitre I : Le système immunitaire	
1-Le système immunitaire	3
2-Les composants du système immunitaire	3
2-1-Les cellules immunitaires	3
2-2-Les substances solubles	7
2-3-Les organes lymphoïdes	8
3-La défense immunitaire	9
Chapitre II : Le stress	
1-Définition du stress	12
2-Les trois composantes du stress	12
3-Signes et symptômes du stress	12
4-Les causes du stress	14
5-Les types du stress	14
5-1-Le stress aigu	14
5-2-Le stress aigu répété	15
5-3-Le stress chronique	15
6-Réponse au stress	15
6-1-La phase d'alarme (phase initiale)	18
6-2-La phase de résistance (phase d'adaptation)	18
6-3-La phase d'épuisement	19
7-Les Effets du stress sur l'organisme	21
7-1-Effet du stress sur le système cardiaque et vasculaire	21
7-2-Effet du stress sur le système respiratoire	22
7-3-Effet du stress sur le système digestif	22
7-4-Effet du stress sur le foie	23
7-5-Effet du stress sur les reins	23
7-6-Effet du stress sur le système reproducteur	23

7-7-Effet du stress sur les fonctions nerveuse	23
7-8-Effet du stress sur le système immunitaire	23

Chapitre III : Effets du stress sur le système immunitaire

1-Le control neuroendocrinien sur le système immunitaire	25
2-Les effets du stress sur le système immunitaire	26
2-1-Effet du stress sur la redistribution spatiale et la prolifération des Leucocytes	28
2-2-Effet du stress sur l'activité antimicrobienne	29
2-3-Effet du stress sur la sensibilité aux infections microbiennes	29
2-4-Effet du stress sur la présentation de l'antigène aux lymphocytes	30
2-5-Effet du stress sur la réponse inflammatoire [l'immunité innée]	30
2-5-1-Effet pro-inflammatoire	31
2-5-2-Effet anti-inflammatoire	34
2-6-Effet du stress sur les cellules de l'immunité acquise	35
2-6-1-Effet de stress sur la balance TH1/TH2	36
2-7-Effet du stress sur l'immunité anti tumorale	38

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

1-Matériels	40
1-1-Matériel biologique	40
1-2-Enceinte d'élevage	40
1-3-Les conditions d'élevage	41
2-Méthodes	41
2-1-Protocole expérimentale	41
2-2-Le traitement	42
2-2-1-Le stress	42
2-3-La pesée du poids corporelle	42
2-4-Prélèvement sanguin	43
2-5-Isolément des macrophages péritonéaux	43
2-6-Prélèvement des organes	44
2-7-Isolément des splénocytes	44

Résultats et discussion

1-1 -variation du poids corporelle	46
1-2-Variation du poids des surrénales et de la rate	46
1-3-Variation du nombre des macrophages péritonéaux et des splénocytes ...	47
1-4-Effet du stress sur la formule leucocytaire.....	50
1-4-1-Variation du taux des globules blancs, des lymphocytes et des monocytes	50
1-4-2-Variation du taux des polynucléaires	51
Conclusion	52

Résumé

Abstract

ملخص

Références bibliographique

Annexes

Produced with Scantopdf

Liste des figures

Produced by ScantOPDF

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	L'origine des cellules du système immunitaire	4
02	Deux neutrophiles, entourés de nombreux globules rouges	5
03	Un polynucléaire éosinophile	5
04	Granulocyte basophile	6
05	Une immunoglobuline	7
06	Modes d'interaction des cytokines avec les cibles	8
07	Les organes et les tissus lymphoïdes	9
08	Les étapes de la réponse immunitaire non spécifique et spécifique	11
09	Orientation des réponses neuro-endocriniennes à l'agression suivant le comportement adopté en face d'une situation	16
10	Représentation schématique des composants principaux du système limbique (amygdale, bulbe olfactif, hippocampe, septum, corps mamillaire...)	17
11	Schéma synthétisant les effets physiologiques au cours du SGA	20
12	Libération de cortisol par les corticosurrénales	21
13	Interactions Neuro-Endocrino-Immunitaire	27
14	Modes d'action du stress sur la réponse inflammatoire systémique	32
15	Régulation intracellulaire de la réponse inflammatoire et modes d'action du Stress	34
16	Influence du stress sur la balance Th1/Th2	37
17	Matériel biologique (souris blanches)	40
18	Schéma représentatif du protocole expérimental	41
19	Test de la nage forcée	42
20	Le péritoine de la souris après injection du PBS	43

21	La dilacération de la rate	45
22	Variation du poids des souris témoins et stressées	46
23	Variation du poids des surrénales et de la rate des témoins et des stressés	47
24	Variation du nombre des macrophages péritonéaux et des splénocytes	48
25	Le gros intestin entre témoin et stressée	49
26	Variation du nombre des globules blancs, des lymphocytes et des monocytes	50
27	Variation du nombre des polynucléaires chez les témoins et les stressés	51

Produced with Scantopdf

Liste des abréviations

ScantOPDF

Produced by

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ACTH	Adénocorticotropine (adenocorticotropin hormone)
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADR	Adrénaline
Ag	Antigène
BCR	B cell receptor
CA	Catécholamine
CD	Cellule dendritique
CMH I	Complexe majeur d'histocompatibilité de type I
CMH II	Complexe majeur d'histocompatibilité de type II
ConA	Concanavalin A, mitogène polyclonal des lymphocytes T
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CRH	Corticolibérine (cortico-releasing hormone)
DHEA	Dehydroepiandrosterone
EDTA	Acide Ethylène Diamino Tétracétique
FNS	Formule numérique sanguine
GC	Glucocorticoïde
GH	Hormone de croissance (growth hormone)
GR	Récepteur aux glucocorticoïdes (glucocorticoid receptor)
HES	Hemalaïne-Eosine-Saffran
HHS	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HLA	Human leucocyte antigen
IL-1	(-6 etc) Interleukine-, interleukine-6, etc
IFN-γ	Interféron- γ
LB	Lymphocyte B
LGL	Large granular lymphocyte (gros lymphocyte granuleux)
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocyte T
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin
NA	Noradrénaline

NF-κB	Facteur nucléaire κ B (facteur de transcription)
NK	Cellules tueuses naturelles (Natural Killer)
NO	Oxyde nitrique
OS	Orthosympathique
PBS	Phosphate buffer salin
RCH	Rectocolite hémorragique
rpm	Round par minute
S	Stressé
SE	Système endocrinien
SGA	Syndrome Général d'Adaptation
SI	Système immunitaire
SL	Système limbique
SNC	Système Nerveux Central
SNE	Système Neuro Endocrinien
SNVOS	Système nerveux orthosympathique
SNP	Système nerveux périphérique
T	Témoin
T CD4 ou T4	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)
T CD8 ou T8	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique)
TGF-β	Facteur de croissance transformant β (transforming growth factor- β)
Th	Lymphocyte T auxiliaires ou T helper
Th1 / Th2	Lymphocyte T auxiliaires de type 1 ou 2, produisant des cytokines de type 1 (IL-2, TNF, IFN- γ) ou de type 2 (IL-4, IL-6, IL-10)
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale α (tumor necrosis factor α)
TFD	Troubles fonctionnels digestifs

Introduction

Produced by ScantOPDF

Introduction

L'organisme subit en permanence l'agression de multiples agents extérieurs susceptibles d'altérer sa vitalité et sa santé. Pour cette raison il dispose d'un système assurant la défense et l'intégrité et peut distinguer le soi du non-soi, en reconnaissant les organismes et les structures moléculaires indésirables, c'est le système immunitaire. Il représente un réseau complexe de cellules et organes qui produisent des agents très puissants de défenses lors d'une agression pathogène. Ce système est doté de différents mécanismes par lesquels il fait face aux diverses agressions, certains sont innés et d'autres sont spécifiques.

A ce moment, il existe de multiples facteurs de risques pouvant affecter le système immunitaire tel que la malnutrition, l'exposition aux toxines et aux polluants atmosphériques, l'obésité et notamment le stress qui, à son tour, peut être à l'origine de la diminution de la réponse du système immunitaire.

Depuis de nombreuses années le mot "stress" est entré dans notre vocabulaire quotidien. Il arrive parfois que les enfants eux-mêmes l'utilisent lorsqu'ils se préparent à des épreuves scolaires. Ce mot nous vient du latin «stringere», puis du vieux français «estrece» qui signifiait «étroitesse, oppression».

Dans les années 50, un chercheur canadien d'origine hongroise, Hans Selye, dans un ouvrage intitulé «The stress of life», applique pour la première fois le terme stress aux phénomènes manifestés par des êtres vivants soumis à des agressions de l'environnement. On peut dire qu'il s'agit de la réponse de l'organisme en vue de s'adapter à toute demande de son environnement.

Accompagnant depuis la nuit des temps la vie des hommes, le stress n'apparaît pas sans conséquences sur leur état de santé. Le rôle des peurs, des émotions et des contraintes prégnantes dans l'apparition de maladies organiques ou psychiques a, depuis longtemps, fait l'objet d'observations cliniques. Diverses études chez l'animal ont mis en évidence une nouvelle discipline qui constitue une piste de médiation interdisciplinaire susceptible de rendre compte des influences significative des facteurs extérieurs tels que le stress, la dépression ou le support social sur les éléments du système immunitaire, la psycho-neuro-endocrino-immunologie.

Les progrès récents des sciences dans la révélation de la communication qui se fait entre le système immunitaire et le système neuroendocrine et l'identification de mécanismes moléculaires communs aux systèmes nerveux et immunitaire offrent des pistes de recherches ou, du moins, indiquent des directions à prendre. En particulier celles des voies biologiques communes impliquées dans différents types de stress, psychologique, traumatique, endotoxique ou infectieux, dont les effets peuvent se conjuguer et se renforcer.

Afin d'améliorer nos connaissances concernant ces effets, nous nous sommes basé sur l'étude de l'effet du stress sur le système immunitaire et avons essayé de comparer nos résultats obtenus avec les résultats antérieurs.

Ce travail se distingue par deux parties:

La première partie théorique comprenant trois chapitres:

Le premier chapitre consiste à décrire le système immunitaire, ses composants et son fonctionnement.

Le deuxième chapitre décrit les différents types de stress et leurs effets sur l'organisme en générale.

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

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

Partie théorique

Produced by ScantOPDF

Chapitre I

Produced by ScantOPDF

1. Le système immunitaire

Le système immunitaire est notre meilleur système de défense contre la maladie : il chasse les virus, lutte contre les bactéries, attaque les champignons, tue les parasites ainsi que les cellules tumorales. Invisible à l'œil nu, il ne peut être identifié à un organe unique, et doit assurer sa présence partout dans le corps, à toute heure du jour et de la nuit [1].

En outre c'est un système complexe et très intelligent. Il reconnaît les éléments qui lui appartiennent et les substances qui lui sont étrangers. Le professeur Jean Dausset a proposé la présence d'un système cellulaire responsable du rejet ou de l'acceptation des greffes d'organe ou de tissus : le complexe majeur d'histocompatibilité CMH ou HLA (human leucocyte antigène). Cette découverte a permis de comprendre comment le système immunitaire distingue le soi du non soi, et réaliser des transplantations chez d'autres personnes que chez des vrais jumeaux, ainsi comprendre beaucoup mieux comment fonctionne ce système.

Le fonctionnement du SI de l'homme et des vertébrés est basé sur trois principes fondamentaux : la fonction de défense, la fonction de surveillance et la fonction de régulation, dictés par la nécessité de maintenir l'intégrité et d'assurer la sauvegarde du milieu intérieur tout entier.

2. Les composants du système immunitaire

Le système immunitaire comprend des cellules, des substances peptidiques libres en solution et des organes.

2.1. Les cellules immunitaires

Le système immunitaire est constitué de cellules différentes réparties dans tout le corps. Chaque catégorie de cellules a une fonction spécifique et se déplace dans l'organisme selon les besoins (Pharham 2003). Toutes ces cellules dérivent originellement d'un même progéniteur, *la cellule souche hématopoïétique* de la moelle osseuse donnant naissance à des cellules progénitrices myéloïdes et lymphoïdes (Fig.01).

Les cellules myéloïdes rassemblent les globules rouges (érythrocytes), les plaquettes (thrombocytes) et les cellules phagocytaires, dont la fonction de phagocytose est partagée par

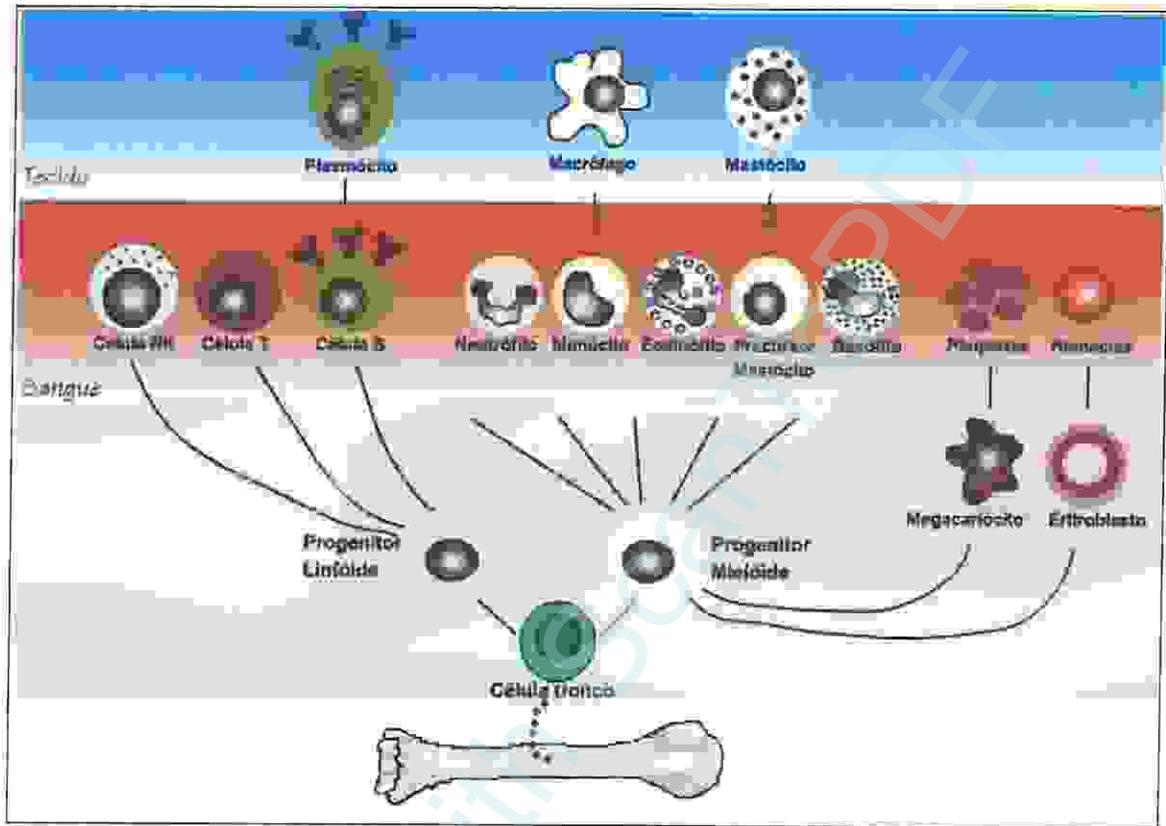


Fig. 01 : L'origine des cellules du système immunitaire [2]

Deux variétés de cellules : les microphages (polynucléaires) et les macrophages (et monocytes sanguins).

Les monocytes ne représentent qu'un faible pourcentage (5% des leucocytes). Quand il pénètre dans un tissu, un monocyte subit des modifications morphologiques et fonctionnelles qui le transforment en une autre cellule, le macrophage. Concernant les polynucléaires, il en existe trois catégories :

Les neutrophiles

Ils représentent environ 65 % de l'ensemble des leucocytes du sang, et 99 % des granulocytes. Les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains mais migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire, ils se trouvent ainsi sur la première ligne de la défense innée où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide (Parham 2003) (Fig. 02).

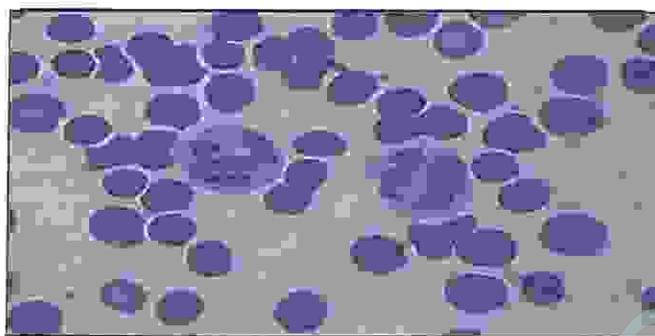


Fig. 02 : Deux neutrophiles, entourés de nombreux globules rouges [3]

Les éosinophiles

Les éosinophiles représentent (2-5%) des leucocytes du sang ; leurs granules contiennent un « noyau cristalloïde » constitué d'une protéine basique qui peut être libérée par exocytose, causant ainsi des dommages aux agents pathogènes, en particulier les parasites (Male 2005) (Fig. 03).

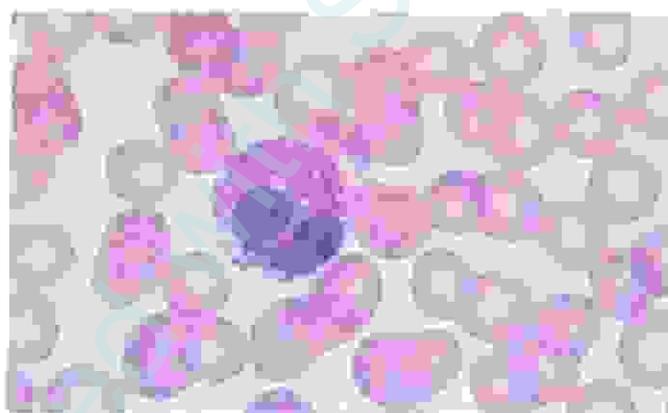


Fig. 03 : Un polynucléaire éosinophile (x 100) [4]

Les basophiles

Ils présentent un noyau volumineux, rond ou ovulaire avec quelques fissures (aspect en trèfle) (Espinosa et Chillet 2006). Les basophiles constituent moins de 1% des leucocytes sanguins ; ils attirent les autres globules blancs en déversant l'histamine contenue dans leurs granules. Cette histamine active la réaction inflammatoire et intervient également dans les réactions allergiques (Fig. 04).

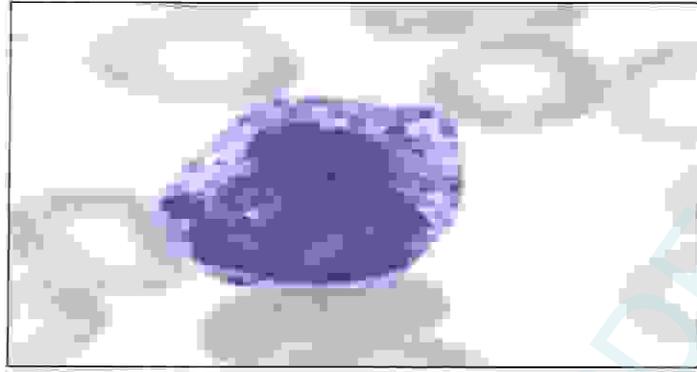


Fig. 04: Granulocyte basophile [5]

Le deuxième type cellulaire englobe les cellules lymphoïdes qui constituent 25% des globules blancs, et qui jouent un rôle vital dans le système de défense immunitaire de l'organisme. Ce type cellulaire se subdivise en trois catégories cellulaires dont les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules NK (Natural Killer) [6].

Les lymphocytes B (LB) également appelés bursocytes (B vient de « bone marrow ») qui signifie « moelle osseuse » en anglais qui désigne l'organe où les lymphocytes B achèvent leur maturation. Chaque LB mature porte à sa surface des récepteurs des immunoglobulines pour un antigène (BCR). La reconnaissance d'un Ag induit la prolifération et la formation de descendants capables de produire d'énormes quantités d'anticorps (Ac) identiques et spécifiques de l'Ag en cause, les plasmocytes, ainsi que des cellules mémoires (Male 2005).

Les lymphocytes T (LT) également appelés thymocytes, car ces cellules se différencient dans le thymus. Leur rôle essentiel est de reconnaître les Ag provenant de l'intérieur des cellules de l'hôte, elles se différencient en deux sous populations principales que l'on trouve à la périphérie, les TCD4 et TCD8 (Male 2005).

Les cellules NK appelées aussi **cellules tueuses naturelles** ou gros lymphocytes granuleux (LGL) ou **lymphocytes nuls** proviennent du même précurseur des cellules T et deviennent matures dans la moelle osseuse elle-même. Elles sont capables de lyser des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable (Male 2005).

On peut également ajouter d'autres types de cellules immunitaires, les **mastocytes** qui interviennent dans les phénomènes d'allergie et d'inflammation. Leurs granulations contiennent des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine. Et les **Cellules dendritiques (CD)** qui jouent un rôle primordial dans l'initiation d'une réponse immunitaire. Elles représentent 0,5% des cellules mononuclées du sang et sont trouvées dans tous les organes. Ces cellules possèdent une motilité très élevée (Burmester et Pezzutto 2000).

2.1.1. Les substances solubles

Il existe différents types de substances solubles. Parmi ces dernières, les immunoglobulines exprimées à la surface de la cellule B mature comme des récepteurs de l'Ag, et produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes (Burmester et Pezzutto 2000) (Fig. 05).

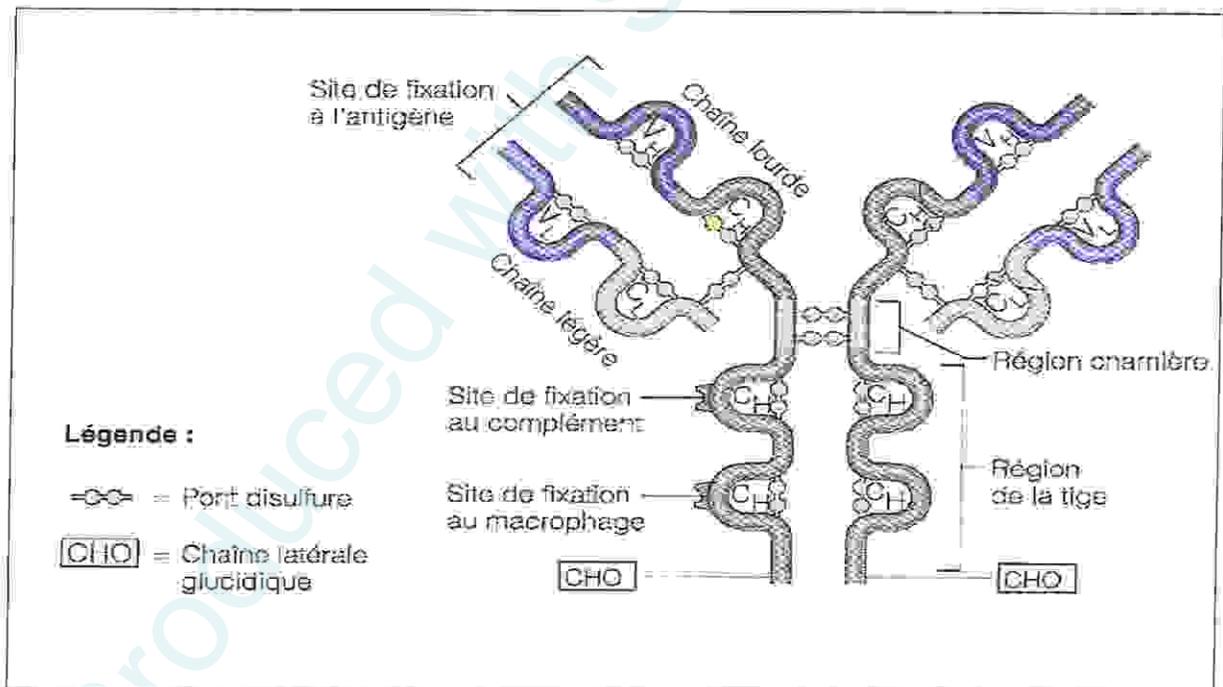


Fig. 05 : une immunoglobuline [7]

Une autre substance immunitaire est le complément qui constitue un ensemble de protéines sériques (environ vingt protéines), activées après leur liaison aux complexes antigène-anticorps; provoquent la lyse du microorganisme et accentuent la réaction immunitaire.

Ainsi que les cytokines, des molécules assurant la communication entre les cellules, stimulant ou inhibant les réponses des autres cellules selon un réseau complexe et ayant ainsi différents effets sur leurs cellules cibles (Fig. 06). Les lymphocytes T qui jouent un rôle central dans la régulation des réponses immunitaires, en sont une source majeure [8].

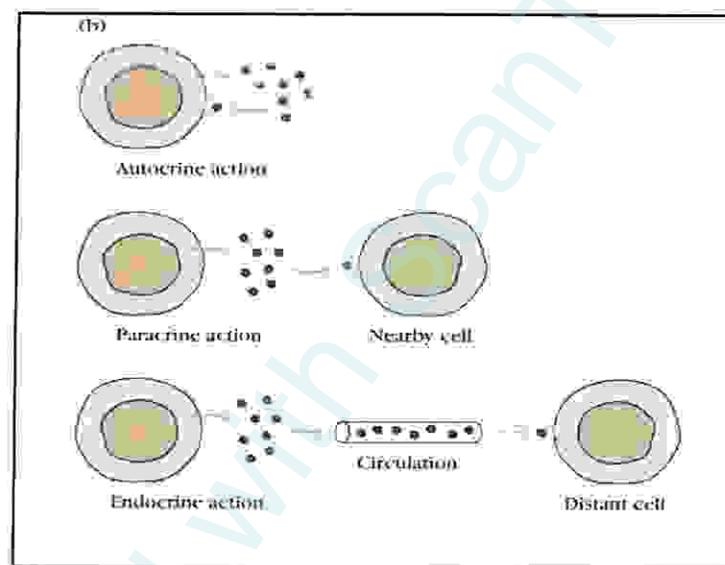


Fig. 06 : modes d'interaction des cytokines avec les cibles [9]

2.2. Les organes lymphoïdes

Ce sont des tissus organisés où les lymphocytes interagissent avec les cellules non-lymphoïdes qui jouent un rôle important à la fois à leur maturation et leur activation. On les divise en organes lymphoïdes centraux (primaires) : la moelle osseuse et le thymus, dans lesquels les lymphocytes sont formés et les organes lymphoïdes périphériques (secondaires) tels que les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses où les réponses immunes sont engagées (Lydyard *et al.* 2002) (Fig. 07).

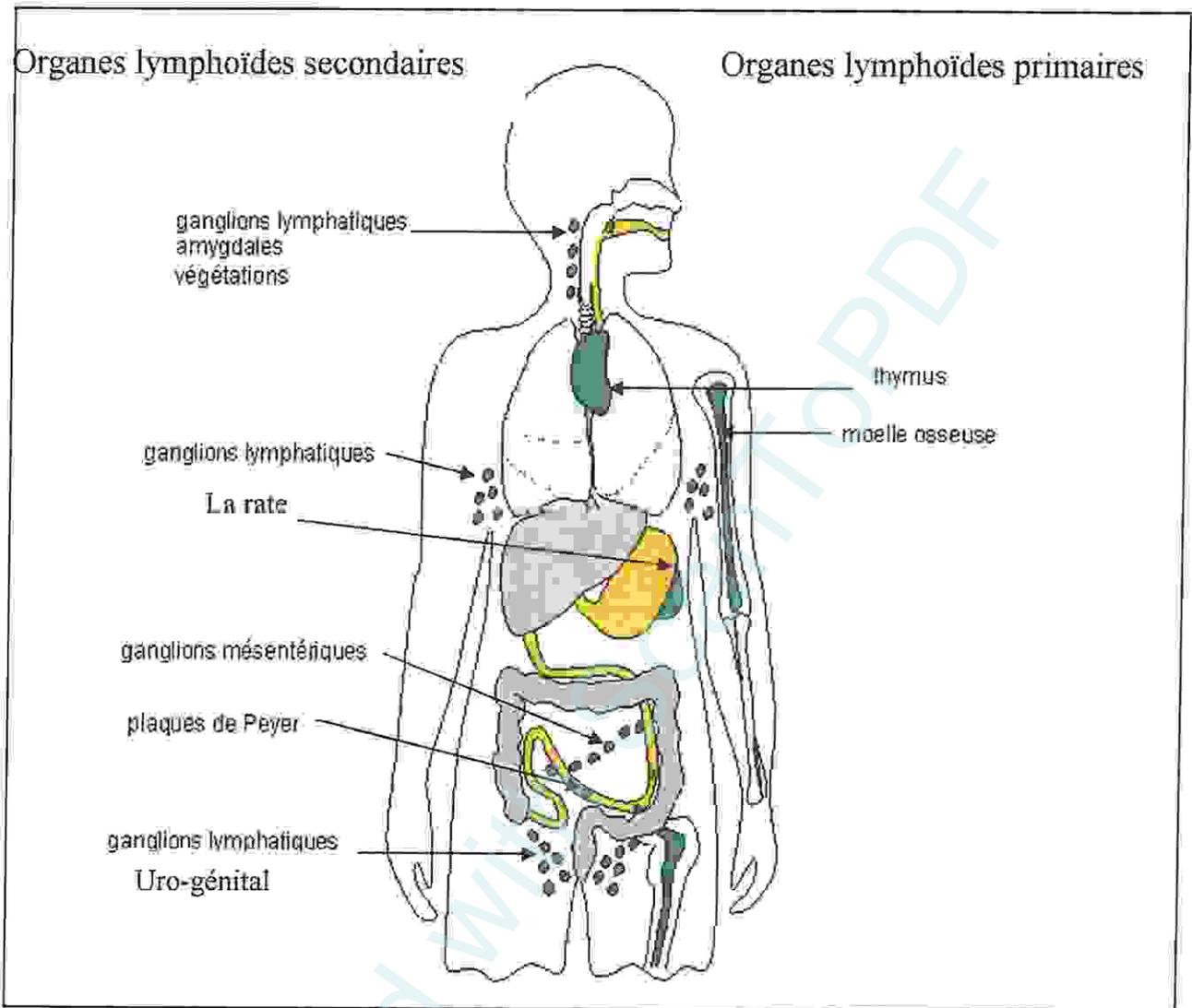


Fig. 07 : les organes et les tissus lymphoïdes [10]

3. La défense immunitaire

L'organisme résiste aux pathogènes de deux manières : par une réponse immunitaire innée (ou immunité naturelle) et une réponse immunitaire adaptative (ou immunité acquise).

Parmi les mécanismes de l'immunité innée qui entrent en jeu, la surface externe recouverte en continu par des cellules épithéliales formant une barrière protégeant les tissus et les organes du corps du milieu extérieur. Ces épithéliums comprennent la peau et les cellules épithéliales des muqueuses des tractus respiratoire, gastro-intestinal et uro-génital. Ainsi le système du complément d'où son activation présente un mécanisme de défense utilisable dès le début de l'infection (Parham 2003).

En outre les cellules phagocytaires fournissent les principaux moyens par lesquels le système immunitaire détruit les pathogènes invasifs. Deux types cellulaires, les macrophages et les neutrophiles, remplissent cette fonction. Ainsi les macrophages sécrètent diverses cytokines assurant d'importantes fonctions dans l'immunité innée telle qu'amener les neutrophiles à quitter le sang pour gagner la zone infectée, où ils prédominent rapidement parmi les cellules phagocytaires et dans la préparation du terrain pour le développement de la réponse immunitaire adaptative (Fig. 08) (Parham 2003).

Alors on peut également dire que la réponse immunitaire innée contient l'infection, en attendant la mobilisation et la contribution plus puissante de la réponse immunitaire adaptative (Parham 2003).

De son côté, la réponse immunitaire adaptative se distingue en deux types, l'une cellulaire et l'autre humorale. Elle commence par l'activation des cellules T naïves spécifiques pour l'antigène. Leurs proliférations et différenciation aboutissent à de nombreux clones de cellules T effectrices spécifiques de l'antigène (Parham 2003).

La réponse cellulaire est caractérisée par une réponse via les TCD8 et les TCD4. Tandis que les cellules T CD8 sont prédestinées à l'exercice de fonctions cytotoxiques. Les cellules T CD4 peuvent se différencier par voies alternatives pour produire des cellules effectrices, T_H1 et T_H2 , sécrétant différentes cytokines et pour orienter la réponse immunitaire dans différentes directions (Parham 2003).

Ces trois types de cellules T effectrices permettent, au système immunitaire humain, de répondre aussi bien aux différentes catégories d'infections qu'aux différentes phases du processus infectieux (Parham 2003).

Pour la réponse humorale, c'est la réaction qui se produit lorsque des lymphocytes B, possédant des récepteurs spécifiques, sont stimulés par un antigène et se différencient en clone de plasmocytes sécrétant les anticorps. Ceux-ci sont efficaces contre les agents pathogènes circulant dans le sang et la lymphe. De plus, l'activation sélective des lymphocytes B dote l'organisme de cellules mémoires à durée de vie prolongée et qui interviennent dans la réponse immunitaire secondaire (Fig. 08).



Fig. 08 : Les étapes de la réponse immunitaire non spécifique et spécifique [11]

Produced with SCANTOPDF

Chapitre II

Produced with ScantOPDF

1. Définition du stress

La notion de stress, proposée en anglais par l'endocrinologue canadien Hans Selye, appartient d'abord au domaine de la biologie et de la psychologie. En français, le mot, comme son étymon, désigne la réponse de l'organisme aux facteurs d'agression physiologiques et psychologiques ainsi qu'aux émotions qui nécessitent une adaptation. Cette définition fait apparaître la complexité du concept de stress. Ce terme implique à la fois l'origine (pression, contrainte, surmenage) d'un processus psychologique et/ou physiologique, sa nature (épreuve, agression) et ses effets (détresse, oppression). Ces différents aspects impliquent à la fois une perception de l'organisme et différentes réponses qui l'accompagnent, en particulier l'émotion. Finalement, le stress constitue une réaction en chaîne, aussi bien psychologique quand il implique le psychisme (stress psychologique ou psychosocial) que physiologique. Ces réponses ont aussi une fonction. Elles inaugurent et constituent une adaptation (Frib 2007).

2. Les trois composantes du stress

Quand on parle de stress, il y a forcément les trois éléments suivants, agencés selon des combinaisons extrêmement variables : **l'agent de stress** qui peut être d'ordre physique, mental, social ou émotionnel ainsi que d'ordre physiologique, **la réaction de stress** comme l'augmentation du rythme cardiaque, la constriction des vaisseaux sanguins et la montée d'adrénaline – assurent que le corps puisse réagir à la situation et **l'attitude** c'est-à-dire l'intensité de la réaction de stress qui dépend du message envoyé par le cerveau aux glandes endocrines, et donc de la perception qu'a l'esprit du stimulus en question [12].

3. Signes et symptômes du stress

Pour reprendre le contrôle du stress, il faut d'abord savoir comment le reconnaître. Le stress affecte l'esprit, le corps et le comportement de diverses manières. Les signes et symptômes spécifiques du stress varient beaucoup d'une personne à l'autre. Certaines personnes connaissent d'abord des symptômes physiques comme des maux d'estomac ou des problèmes de dos. D'autres personnes ressentent leur stress au niveau émotionnel avec l'hypersensibilité par exemple. Enfin pour d'autres encore, des changements vont survenir dans leur façon de penser et leur comportement Tab.1 [12].

Tab. 1 : les signes et symptômes les plus communs du stress.

Signes et symptômes du stress	
Symptômes cognitifs	Symptômes émotionnel
<ul style="list-style-type: none"> • Problèmes de mémoire • Difficultés à prendre des décisions • Incapacité à se concentrer • Troubles du jugement • Pessimisme général • Pensées anxieuses • Inquiétude constante • Perte d'objectivité et du jugement • Anticipations négatives 	<ul style="list-style-type: none"> • Agitation • Irritabilité, impatience • Sensation de fatigue • Incapacité à se détendre et se relaxer • Avoir l'impression d'être sur les nerfs • Sentiment d'isolement et de solitude • Dépression ou tristesse généralisée
Symptômes physiques	Symptômes comportementaux
<ul style="list-style-type: none"> • Maux de têtes ou mal de dos • Tensions musculaires • Diarrhée ou constipation • Nausée • Insomnie • Douleurs dans la poitrine, rythme cardiaque rapide • Perte ou prise de poids • Démangeaison • Coups de froid fréquents 	<ul style="list-style-type: none"> • Manger beaucoup plus ou beaucoup moins • Dormir beaucoup plus ou beaucoup moins • Isolement • Procrastination, fuite des responsabilités • Abus d'alcool, de cigarettes ou de médicaments pour se relaxer • Sur-activité dans certains domaines (sport, shopping) • Réaction démesurée face à des problèmes imprévus • Habitudes nerveuses (se ronger les ongles)

Il faut noter que les signes et symptômes du stress peuvent aussi être causés par d'autres problèmes psychologiques ou médicaux. Une consultation médicale peut aider à déterminer si les symptômes sont oui ou non reliés au stress [12].

4. Les causes du stress

Les causes du stress sont très nombreuses et il n'est pas possible de les aborder sans parler d'une des caractéristiques du stress. Quelle que soit son origine physique, chimique ou liée à notre psychisme, le mécanisme est toujours le même, les substances sécrétées sont identiques [13].

Parmi ces nombreux facteurs, on peut citer les facteurs biologiques incluant les changements biologiques (tels que la puberté, la ménopause, la vieillesse ou la grossesse), les pressions sociales et culturelles (changement de situation sociale ou changement dans le quotidien, chômage), des causes psychodynamique (avoir à faire face à des situations qui rappellent des événements stressants de l'enfance), ainsi que des causes rationnelles (évaluation des conséquences de certaines actions ou certains événements) et des causes du stress quotidien comme les stress environnementaux (comme le bruit).

5. Les types de stress

Le stress est devenu un mode de vie dans le monde moderne d'aujourd'hui comme la vie est si occupé et pleine de soucis, des délais importants, les frustrations, les attentes élevées des autres, des demandes et de ne pas oublier, c'est de liens sociaux et personnels [14]. Ce stress peut être décomposé en stress aigu, stress répété et stress chronique.

5.1. Le stress aigu

Le stress aigu est la forme de stress la plus répandue. Il dure généralement moins d'une heure et ses origines peuvent être un accident de voiture léger, les problèmes des enfants à l'école etc.... Il peut être excitant et même bénéfique dans certaines situations mais trop de stress finit par être épuisant. Il peut causer un changement émotionnel qui mélange colère, irritabilité et déprime ainsi qu'un rythme cardiaque accéléré, une hausse de la pression artérielle, des palpitations, des migraines, le souffle court, des douleurs à la poitrine, des vertiges sont d'autres symptômes de l'excitation liée au stress [12].

5.2. Le stress aigu répété

Les personnes atteintes de stress aigu répété font souvent preuve d'un tempérament irritable, d'anxiété et de nervosité. L'une des formes de stress aigu répété provient d'un sentiment d'inquiétude permanent. Ses symptômes sont les symptômes d'un état d'excitation quasi-permanent: maux de têtes qui durent, migraines, hypertension, douleurs à la poitrine, maladies cardiaques. Les traitements pour réduire le stress aigu répété et en guérir nécessitent l'intervention d'un professionnel de santé et la guérison peut prendre plusieurs mois [12].

5.3. Le stress chronique

Le stress chronique est un stress qui va être ressenti jours après jours, années après années et il a des conséquences sur le corps, l'esprit et la vie. Il tire son origine du fait qu'une personne ne voit pas de sortie positive dans une situation problématique. Sans espoir, la personne finit par arrêter de chercher des solutions.

Les conséquences du stress chronique peuvent être des accès de violence, des maladies cardiaques, et même le suicide. Il peut nécessiter un accompagnement à la fois médical et psychologique [12].

6. Réponse au stress

Chacun a une façon de réagir et de s'adapter au stress. Presque tous les événements de la vie sont source d'anxiété, mais ceci ne veut pas dire que tout le monde soit anxieux et angoissé [15].

Selye fut le premier à proposer une véritable théorie concernant le stress et ses effets sur l'organisme. Il remarqua que des perturbations différentes provoquaient un certain nombre de réponses similaires chez les animaux. D'après lui, ces réponses constituaient la base de ce qu'il appela le Syndrome Général d'Adaptation (SGA) ou sous le terme «réponse au stress», qui désigne un ensemble de réactions comportementales et physiologiques permettant de maintenir l'homéostasie de l'organisme face à une situation défavorable (Frih 2007). Les réactions comportementales ont pour but de stimuler l'attention, la vigilance, voire l'agressivité de l'animal (Fig. 09)

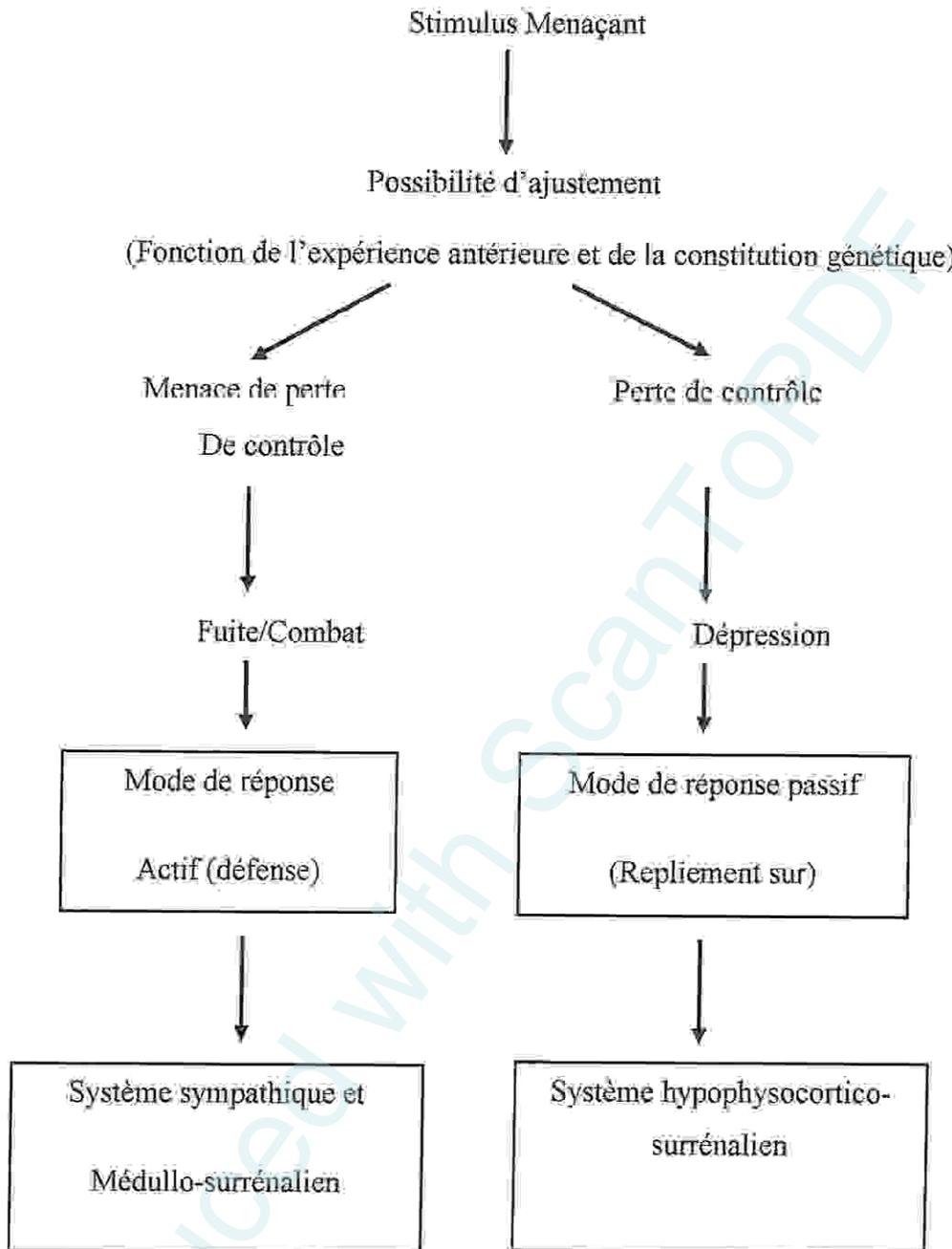


Fig. 09 : Orientation des réponses neuro-endocriniennes à l'agression suivant le comportement adopté en face d'une situation (Érih 2007).

Au cours de la réponse au stress, on assiste notamment à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression sanguine, de la lipolyse, de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse de façon à augmenter les quantités circulantes de substrats vitaux (oxygène et glucose notamment). Les fonctions physiologiques qui ne sont pas immédiatement nécessaires (croissance, reproduction, certaines fonctions immunitaires) sont inhibées (Chrousos et Gold 1992).

La réponse de l'organisme au stress met en jeu le système nerveux central (SNC), système nerveux périphérique (SNP) et système endocrinien (SE) qui prennent en charge le stress selon trois phases (Boudarene *et al.* 1997) : Réception du stress par les organes sensoriels et leurs innervations afférentes ; Programmation de la réaction au stress au niveau du cortex et du système limbique (SL) (amygdale, bulbe olfactif, hippocampe, septum, corps mamillaire...). Le couple cortex/SL est un système d'analyse comparative utilisant comme banque de données des "souvenirs" issus d'expériences affectives et de l'apprentissage. Ainsi, le cerveau compare la situation nouvelle (le stress) à des expériences passées afin d'élaborer une réponse adaptée ; et enfin, le déclenchement de la réponse de l'organisme via l'amygdale et l'hippocampe qui agissent sur l'hypothalamus et la formation réticulée du tronc cérébral afin d'activer le système nerveux orthosympathique (SINVOS) et le système endocrinien (SE) (glande surrénale) (Fig. 10).

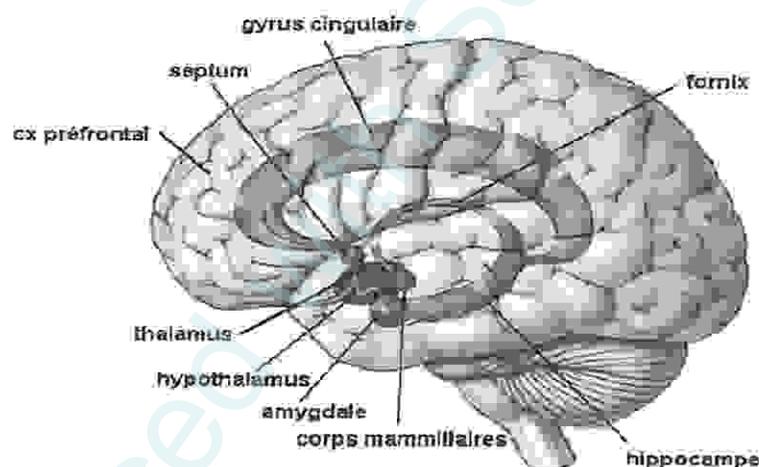


Fig. 10 : Représentation schématique des composants principaux du système limbique (amygdale, bulbe olfactif, hippocampe, septum, corps mamillaire...) [16]

Le SGA représente toutes les modifications non spécifiques, c'est-à-dire indépendantes du type de stress, qui se développent dans l'organisme et dans le temps au cours de l'exposition continue à un stress. C'est la réponse apportée au facteur de stress. Elle se traduit par un ensemble de modifications biologiques responsables des différentes manifestations symptomatiques fonctionnelles et organiques. Le SGA se déroule dans sa forme typique en trois phases : (une phase d'alarme ; une phase de résistance et une phase d'épuisement) (Fruh 2007).

6.1. La phase d'alarme (phase initiale)

Lorsque dans notre vie courante le stress augmente au-delà de ce à quoi nous sommes habitués, nous développons une réaction d'alarme encore appelée réponse de fuite ou de combat. Elle est mise en route par l'effet du stress sur le cerveau par le biais d'hormones produites par l'hypothalamus et l'hypophyse, se traduisant finalement par une réponse des surrénales. Celles-ci sécrètent en premier lieu l'adrénaline puis le cortisol et la DHEA (déhydroépiandrostérone). Ce sont nos trois hormones du stress (Boudarene *et al.* 1997).

Au niveau neurobiologique et somatique, elle résulte de l'activation orthosympathique (OS) stimulant les organes impliqués dans la défense (appareil cardiovasculaire, les poumons, le foie et les muscles) et inhibant les fonctions inutiles (digestion, reproduction, croissance.) L'activation OS a un retentissement particulier sur la médullosurrénale qui est une glande endocrine dont les cellules chromafines libèrent, dans le sang, essentiellement de l'adrénaline lorsque la médullosurrénale est stimulée par SNVOS. Ainsi les messagers moléculaires utilisés dans la réaction d'alarme pour stimuler les organes de défense sont la noradrénaline (NA) pour la voie empruntant l'innervation OS des organes et l'adrénaline (ADR) pour la voie surrénalienne. Cette phase ne dure pas longtemps, de quelques minutes à quelques heures. C'est la réaction de stress proprement dite, identique quelque soit l'agent agresseur.

Cette phase s'accompagne d'un état de choc avec chute de la tension artérielle, abaissement de la température centrale, accélération du rythme cardiaque et respiratoire, élévation de la glycémie, augmentation de la sudation, dilatation des pupilles et ralentissement de la digestion [17].

6.2. La phase de résistance (phase d'adaptation)

Elle accentue l'activité des systèmes noradrénergique et corticotrope. Elle met en jeu l'ensemble des systèmes hormonaux selon des modalités propres à chaque individu (Boudarene *et al.* 1997). Elle fait suite à la réaction d'alarme si l'exposition au stress persiste et résulte en l'activation de l'HHS (hypothalamo-hypophysio-surrénalien), lequel active la sécrétion des hormones glucocorticoïdes par les glandes corticosurrénales. Les neurones sécréteurs parvocellulaires du noyau arqué de l'hypothalamus sont activés par l'amygdale et l'hippocampe, ils libèrent dans le système "porte" de la circulation hypophysaire des

neurohormones CRH ou CRF (pour corticotropin releasing factor ou corticolibérine). Le CRH a pour cibles les cellules endocrines (cellules corticotropes) de l'adénohypophyse qui répondent au CRH en sécrétant l'hormone hypophysaire ACTH (adrénocorticotropin hormone ou corticostimuline). L'ACTH est libérée dans la circulation générale et active à distance les cellules de la corticosurrénale qui produisent les hormones corticoïdes (glucocorticoïdes, sexocorticoïdes, minéralocorticoïdes) (Farih 2007). Les réactions physiologiques engendrées ont pour fonction de produire de l'énergie pour résister au stress. Les glucocorticoïdes (principalement le cortisol) ont un rôle majeur [18] (Fig. 11).

6.3. La phase d'épuisement

Lorsque le stress devient chronique (exposition prolongée et/ou répétée au stress), les capacités énergétiques de l'organisme s'épuisent, le pourcentage de glucose circulant chute, les cellules ne sont plus nourries correctement. Il se produit aussi une dérégulation de plusieurs systèmes neuronaux et endocriniens provoquant une élévation constante du taux de glucocorticoïdes qui ont un effet suppresseur sur l'immunité (Farih 2007). C'est la phase où les maladies s'installent, brutalement ou progressivement pour obliger l'organisme à s'arrêter [19].

Le stress serait également impliqué dans la dépression. Il entraîne une dépression immunitaire due apparemment à l'hypercortisolémie chronique et serait responsable des troubles comportementaux et psychiques observés : retrait social avec indifférence, fatigue importante et baisse de l'intérêt pour l'alimentation.... (Farih 2007).

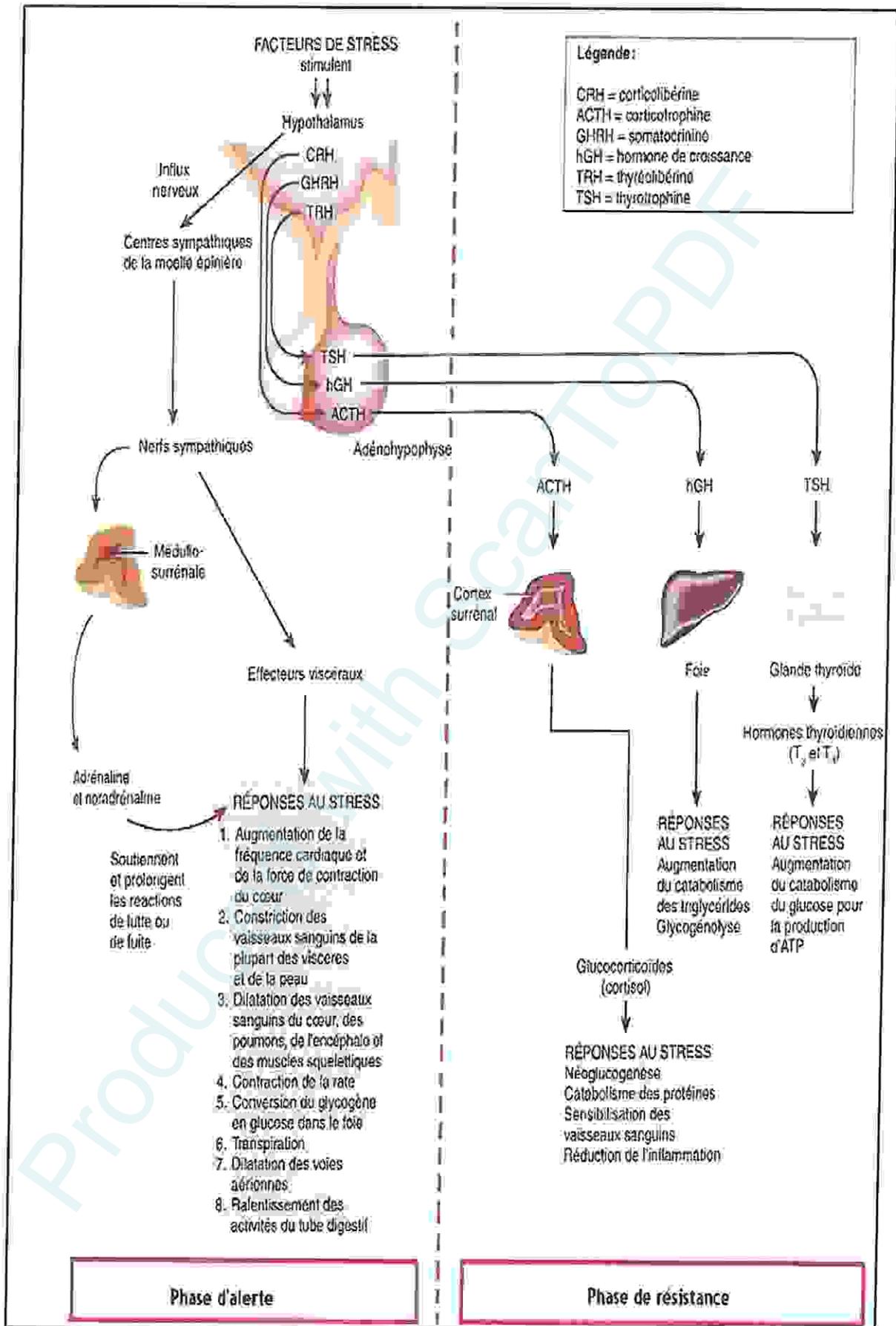


Fig. 11 : Schéma synthétisant les effets physiologiques au cours du SGA [18]

7. Les effets du stress sur l'organisme

Lorsque le système nerveux perçoit une menace quelconque, l'hypothalamus, à la base du cerveau, s'en trouve excité. Cet organe stimule à son tour l'hypophyse qui produit des hormones. Ces hormones agissent ensuite sur les glandes surrénales qui entrent alors en activité. L'adrénaline et le cortisol sont sécrétés et ces hormones déclenchent des réactions de plusieurs organes. (Fig. 12) [20]

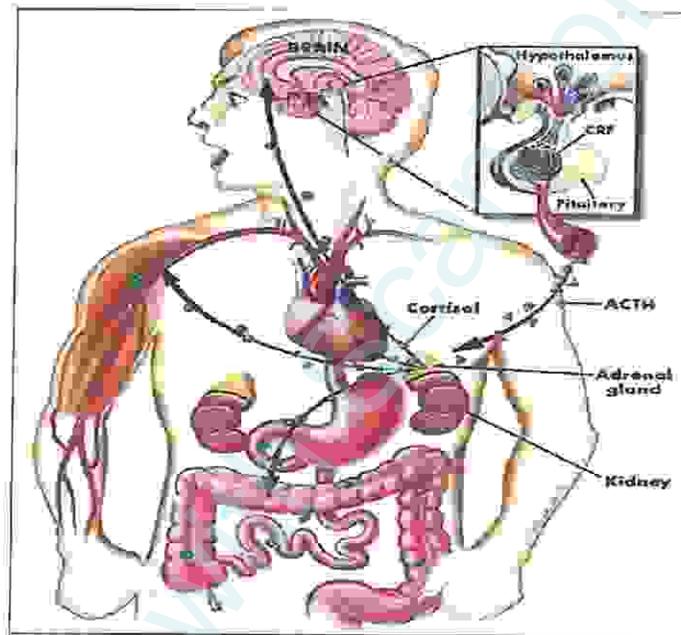


Fig. 12 ; Libération de cortisol par les corticosurrénales [20]

7.1. Effet du stress sur le système cardiaque et vasculaire

Sous l'effet de l'adrénaline, le cœur est appelé à se contracter plus rapidement. Cette action a pour but d'apporter plus de sang aux muscles afin d'assurer une réponse plus adéquate. Le cœur travaille donc davantage sous l'effet du stress. Il peut s'emballer, comme il peut aussi battre d'une façon irrégulière. L'angine de poitrine est à craindre, de même que l'hypertension artérielle. Dans les cas sévères d'anxiété, on assiste souvent à des risques d'attaques cardiaques [20].

En outre la pression artérielle augmente pour activer la circulation du sang et fournir davantage d'oxygène aux muscles. Si ce phénomène se produit trop souvent, le cœur risque de s'épuiser puisqu'il est appelé à travailler contre une résistance. Les vaisseaux sanguins

peuvent aussi s'endommager. Le cortisol peut provoquer un durcissement des artères. Quant aux vaisseaux sanguins superficiels de la peau, ils se contractent dans le but de réduire les saignements pouvant résulter de blessures. La peau est donc moins bien nourrie. Des problèmes comme l'acné, le psoriasis, l'eczéma, etc. peuvent être accentués.

De plus et sous l'effet du stress, l'organisme relâche plus de gras dans le sang afin d'apporter plus d'énergie. Ce gras peut se déposer dans les vaisseaux sanguins et ainsi réduire leur calibre. L'organisme produit également plus d'agents coagulants au cas où une blessure se produirait. Ces agents coagulants contribuent à épaissir le sang et augmentent le risque de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux [20].

7.2. Effet du stress sur le système respiratoire

Le rythme respiratoire est accentué sous l'effet du stress dans le but d'apporter plus d'oxygène aux muscles en action. Certains troubles respiratoires peuvent alors être accentués. C'est le cas notamment de la condition des asthmatiques. En effet le stress psychologique, les émotions fortes, l'anxiété, etc. sont souvent à l'origine du déclenchement d'une crise d'asthme. On peut aussi assister à des problèmes d'hyperventilation et d'étourdissements [20].

7.3. Effet du stress sur le système digestif

Sous l'effet du stress, la digestion ralentit ou s'arrête. Les personnes fréquemment stressées ne peuvent pas digérer normalement. Il s'ensuit des problèmes de nutrition. Le stress peut aussi causer des nausées et des crampes à l'estomac. On peut aussi observer de la constipation ou de la diarrhée [20].

Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la réponse au stress a permis de mieux appréhender l'imputabilité du stress dans les domaines essentiels de la pathologie digestive que sont les troubles fonctionnels digestifs (TFD) et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) ; la maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH) (21).

7.4. Effet du stress sur le foie

Le foie relâche plus de glycogène dans le sang pour répondre aux besoins énergétiques de l'individu. Les réserves de graisses sont mobilisées et le foie provoque une augmentation du taux de cholestérol sanguin. Ce cholestérol en excès peut à son tour entraîner de l'obstruction des artères [20].

7.5. Effet du stress sur les reins

L'efficacité des reins est réduite sous l'effet du stress parce qu'ils reçoivent moins de sang. L'organisme privilégie certains organes au détriment d'autres organes. L'élimination des déchets de l'organisme se fait donc moins bien et le risque d'intoxication s'accroît [20].

7.6. Effet du stress sur le système reproducteur

Le stress peut supprimer la production d'hormones sexuelles et ainsi abaisser la libido. Il peut aussi aggraver d'une façon marquée les symptômes liés au syndrome prémenstruel et à la ménopause. Ainsi les sautes d'humeur et les bouffées de chaleur peuvent être beaucoup plus fréquentes et beaucoup plus marquées. Le stress peut aussi rendre les menstruations irrégulières. Chez l'homme, le stress compromet l'érection et diminue le compte des spermatozoïdes [20].

7.7. Effet du stress sur les fonctions nerveuses

Le stress dérègle le bon fonctionnement du système nerveux. Il accentue les états d'anxiété, d'angoisse et de dépression, de même que les attaques de panique. Il favorise l'insomnie. Il trouble le sommeil en accentuant les cauchemars. Il provoque des maux de tête. Il nuit à la capacité de relaxer convenablement. Il engendre des tensions musculaires, notamment à la région du cou et du trapèze. Il peut conduire aux abus d'alcool et de drogues [20].

7.8. Effet du stress sur le système immunitaire

Le stress affaiblit le système immunitaire, par l'action des hormones corticosurrénales et parce que l'organisme n'est pas en mesure d'y consacrer toute l'énergie nécessaire.

Celui-ci devient ainsi plus sensible aux rhumes, aux gripes et à l'ensemble des maladies infectieuses. Les troubles viraux, comme l'herpès, peuvent aussi se manifester plus fréquemment. De plus, des réactions allergiques peuvent également être provoquées. On a constaté que les malades les moins stressés supprimaient quatre fois plus de virus que les autres [20].

Produced with ScanTOPDF

Chapitre III

Produced by ScantOPDF

1. Le control neuroendocrinien sur le système immunitaire

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

Il n'y a pas si longtemps la majorité des scientifiques croyaient que le système nerveux et le système immunitaire étaient séparés [22]. Selon les dernières recherches, c'est le système nerveux central (cerveau, moelle épinière) qui contrôle et coordonne la réponse immunitaire. C'est lui qui décide de ce qui doit se passer. À son tour, le système immunitaire perçoit un danger, par exemple une infection, donne l'information au système nerveux pour que celui-ci commande le système de défense. L'information du système immunitaire au système nerveux se fait au moyen d'un produit sécrété par les cellules du système immunitaire (cytokine) [23]. Parmi ces cytokines l'IL-1 β , IL-6 et l'IL-2 stimulant la production d'ACTH (Revillard 2001). Une fois que les cytokines sont perçues par le système nerveux (hypothalamus), cette petite glande nerveuse envoie des messages à d'autres glandes comme la pituitaire, les surrénales et le système nerveux autonome [23].

En effet, dans une situation de stress aigu dû à une contention ou un transport de quelques heures, l'animal répond par une forte activation neuroendocrinienne. Des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sont libérées en quelques secondes par les terminaisons du système nerveux sympathique et par les glandes médullo-surrénales. (Sapolsky 2000). En parallèle, l'activation de l'hypothalamus par les centres supérieurs (système mésolimbique, amygdale) conduit à la sécrétion de corticolibérine (cortico-releasing hormone ou CRH) dans le système porte hypothalamohypophysaire. L'hypophyse répond à la libération de CRH par la sécrétion d'adénocorticotropine (adénocorticotropine hormone ou ACTH). La libération de glucocorticoïdes par les surrénales est stimulée par l'ACTH (Merlot 2003).

En plus, l'effet de thymosine (Hormone sécrétée par le stroma thymique, qui rend les lymphocytes T immunocompétents) sur la libération des hormones hypophysaires notamment l'ACTH par l'hypophyse.

Donc l'activité du système immunitaire est étroitement interconnectée avec celle du système neuro-endocrinien. Le système nerveux agit sur le système immunitaire directement par les terminaisons sympathiques des nerfs sympathiques au contact des lymphocytes dans le thymus et dans les organes lymphoïdes périphériques et indirectement par la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la sécrétion des catécholamines et de glucocorticoïdes. De plus les cellules présentatrices d'antigènes, les monocytes, les mastocytes et les lymphocytes T et B ont des récepteurs de neuropeptides (substance P, peptide intestinal vasoactif, somatostatine, enképhalines, endorphines) (Revillard 2001) (Fig. 13).

Les mécanismes du stress sur l'immunité varient suivant les possibilités de contrôle de l'agression. Il est tentant de le comparer aux altérations de la réponse immune. Les travaux sur les relations stress immunité n'ont cependant pas encore atteint un degré de précision tel que l'on puisse de façon univoque relier un facteur hormonal précis à une variation circonscrite de la réponse immune (Bouras 1997).

2. Les effets du stress sur le système immunitaire

Le stress affaiblit-il les défenses naturelles ? La question préoccupe les biologistes, les médecins, les immunologistes et... les psychologues. Que les difficultés rencontrées et l'état d'esprit influent sur le système immunitaire, on l'admet depuis longtemps. Toutefois, les résultats sont souvent contradictoires. Dans certaines expériences, le stress diminue la production des cellules immunitaires, mais dans d'autres c'est exactement le contraire [24].

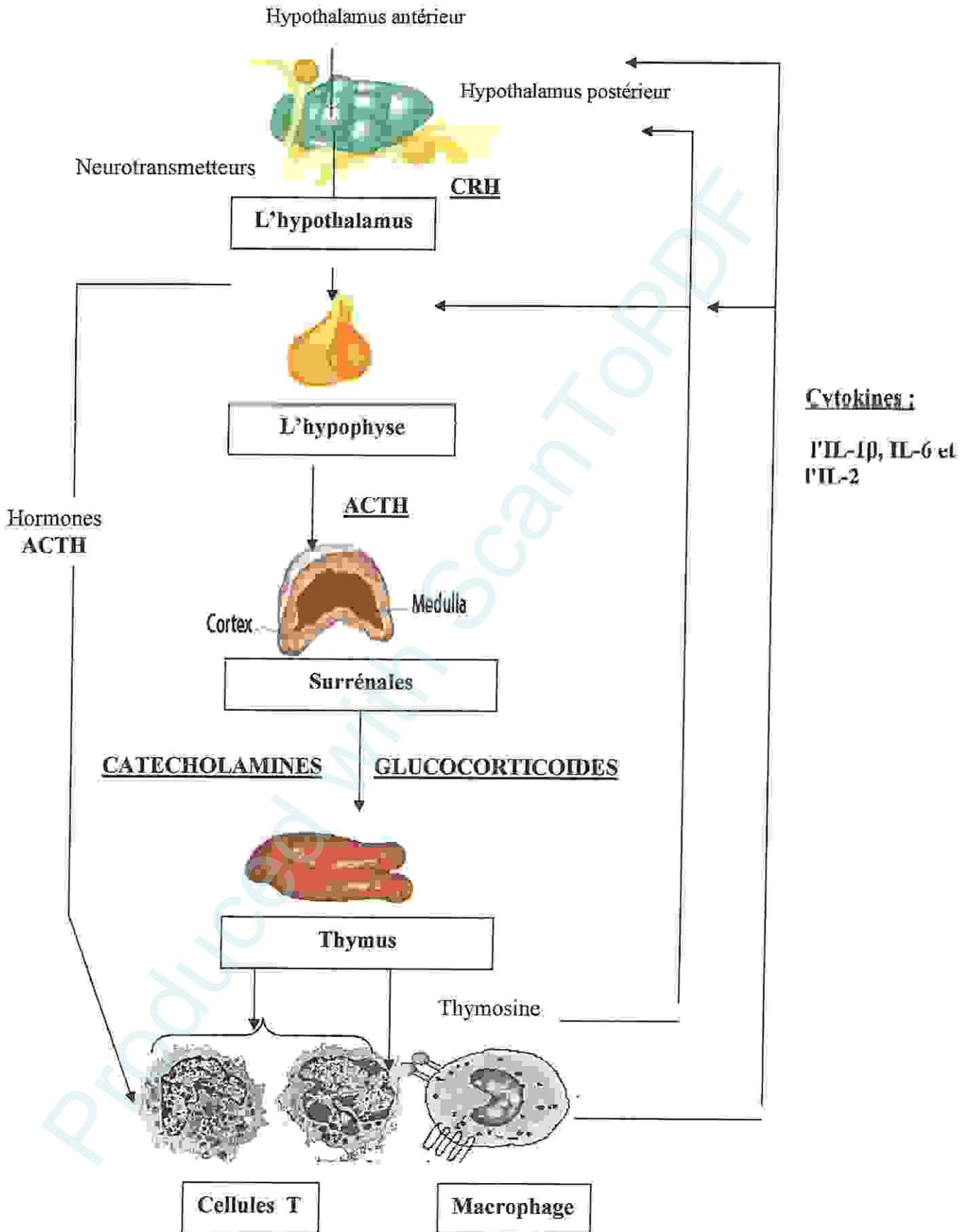


Fig. 13 : Interactions Neuro-Endocrino-Immunitaire

2.1. Effet du stress sur la redistribution spatiale et la prolifération des leucocytes

Chez le porc ou le veau, un transport ou une contention de quelques heures entraîne une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation de celui des neutrophiles dans le sang, générant une diminution du ratio lymphocytes/neutrophiles (Minton *et al.* 1992, McGlone *et al.* 1993). L'explication de ce phénomène réside dans le fait que les cellules du système immunitaire circulent en permanence. Lors de la réponse de stress, l'activation du système nerveux sympathique conduit au recrutement des leucocytes présents dans les réservoirs qui sont la rate, le thymus, les poumons et la moelle osseuse et à leur passage dans la circulation sanguine. Au cours des premières minutes, on observe une augmentation du nombre de toutes les catégories de leucocytes dans le sang (Merlot 2004). Dans un second temps, sous l'effet des glucocorticoïdes, produits finaux de l'activation de l'axe du stress et les médiateurs les plus importants des interactions entre systèmes nerveux et immunitaire (Fruh 2007), les lymphocytes et les monocytes migrent vers les ganglions lymphatiques et les muqueuses (peau, tube digestif, etc). Cette migration conduit à une diminution du nombre de lymphocytes et à une augmentation des polynucléaires dans le compartiment sanguin (Merlot 2004).

De plus de la distribution tissulaire des lymphocytes T et B, les glucocorticoïdes modifient les réponses *in vitro* à l'action de différents antigènes ou mitogènes (Fruh 2007). Une mesure fréquemment utilisée pour mettre en évidence les effets du stress sur le système immunitaire consiste à mettre en culture les leucocytes sanguins et à mesurer leur prolifération en réponse à un agent mitogène. Un isolement social inhibent la réponse proliférative des lymphocytes T aux mitogènes concanavaline A et phytohémagglutinine, alors que la réponse des lymphocytes B aux mitogènes Lipopolysaccharide (LPS) et pokeweed n'est pas affectée (Coppinger *et al.* 1991). Ces différences résultent pour partie des effets du stress sur la formule sanguine (Merlot 2004). Les glucocorticoïdes diminuent ainsi l'activité des cellules tueuses (NK). Cette inhibition s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs aux glucocorticoïdes (Fruh 2007).

En effet le stress ne diminue pas la réponse proliférative des cellules mononuclées sanguines uniquement en abaissant la proportion de lymphocytes T. Il diminue également la capacité de ces lymphocytes à proliférer en inhibant la production d'une cytokine nécessaire à

leur activation et à leur division, l'interleukine-2 (Coppinger *et al.* 1991 ; Wallgren *et al.* 1993).

Lorsque la situation stressante prend fin, la formule sanguine retrouve sa composition initiale en quelques heures. La redistribution des leucocytes leur permettrait d'être au bon endroit au bon moment pour faire face à une éventuelle agression microbienne associée au stress, par exemple au niveau de blessures cutanées. Cette mobilisation se fait évidemment au détriment des compartiments désaffectés par les cellules immunitaires (Merlot 2004).

2.2. Effet du stress sur l'activité antimicrobienne

Les effets du stress sur les macrophages des animaux domestiques n'ont pas été étudiés. Les données issues d'études sur rongeurs indiquent qu'une contention aiguë, une contention chronique ou un stress social affectent la capacité des macrophages à phagocyter des particules, à produire de l'oxyde nitrique et de l'ion superoxyde et à détruire les pathogènes phagocytés (De Castro *et al.* 2000). Selon le compartiment dans lequel les cellules ont été collectées et selon le type de stress, ces fonctions peuvent se trouver soit stimulées, soit diminuées. Dans ce dernier cas, l'inhibition des fonctions antimicrobiennes des macrophages peut diminuer la résistance aux infections mycobactériennes (Merlot 2004).

2.3. Effet du stress sur la sensibilité aux infections microbiennes

Si l'organisme n'est confronté à aucun agent pathogène au moment d'une situation stressante, les altérations immunologiques induites par le stress peuvent n'avoir aucune conséquence sur sa santé. En revanche, si l'organisme doit simultanément faire face à une infection virale ou bactérienne, le stress peut nuire au développement d'une réponse immunitaire adéquate. Ainsi, chez les rongeurs, le stress chronique inhibe la réponse au virus de l'herpès (Bonneau *et al.* 1993), à *Listeria Monocytogenes* (Cao *et al.* 2002) et aux mycobactéries (Merlot 2003).

La réponse de stress diminue la résistance aux infections en affectant à la fois la réponse non spécifique et la réponse spécifique au pathogène. Ainsi, le stress inhibe fréquemment la migration des leucocytes vers le site d'infection et le développement de la

réponse inflammatoire en réponse au pathogène (Bonneau *et al.* 1993 ; Konstantinos et Sheridan 2001), mais aussi la capacité des lymphocytes à produire des cytokines de type I et 2 et à générer des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du pathogène (Brenner et Moynihan 1997).

2.4. Effet du stress sur la présentation de l'antigène aux lymphocytes

Une des fonctions des cellules de l'immunité innée est de présenter les antigènes aux lymphocytes T. Ce rôle est rempli par les CPA (cellules dendritiques et macrophages). Le stress peut inhiber la fonction de présentation de l'antigène en diminuant l'expression des molécules du CMH II par les macrophages et par les cellules dendritiques. En particulier, la capacité de l'IFN- γ à induire l'expression des molécules du CMH II par les macrophages péritonéaux est décrie chez les animaux stressés (Zwilling *et al.* 1992). Simultanément, la CPA présente d'autres molécules membranaires qui constituent des signaux de co-stimulation nécessaires à une présentation efficace de l'antigène. Les glucocorticoïdes inhibent aussi l'expression de ces molécules (Merlot 2003).

2.5. Effet du stress sur la réponse inflammatoire [l'immunité innée]

La réponse inflammatoire est une réponse innée non spécifique qui a pour objet d'attirer les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers un site lésé, afin d'éliminer les pathogènes éventuellement présents et d'initier la cicatrisation. Dès que l'inflammation locale atteint une certaine importance, les cytokines inflammatoires produites par les macrophages et les polynucléaires passent dans la circulation sanguine et activent le système nerveux central. Elles induisent alors un comportement de maladie et activent l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales. La libération de cortisol par les glandes surrénales effectue un rétrocontrôle négatif sur la réponse inflammatoire. Une réponse harmonieuse suppose un équilibre réussi entre les cytokines inflammatoires et les facteurs chargés d'en limiter la production et l'action (glucocorticoïdes et cytokines anti-inflammatoires). Dans le cas contraire la réponse inflammatoire s'accroît et peut entraîner un état pathologique (Merlot 2004).

2.5.1. Effet pro-inflammatoire

Les données concernant les effets d'un stress sur la réactivité inflammatoire des animaux de ferme sont très rares. En revanche, il existe une littérature abondante chez les rongeurs, pour lesquels la capacité du système immunitaire à produire une réponse inflammatoire a été évaluée en cultivant les cellules immunitaires *in vitro* avec du lipopolysaccharide (LPS). Le LPS est une macromolécule de la paroi des bactéries à Gram négatif. Elle active les lymphocytes B, les monocytes et les macrophages et induit la production de cytokines inflammatoires par ces derniers (Merlot 2004). Chez les rongeurs, des défaites sociales répétées, une unique session de chocs électriques et l'exposition à une nage forcée dans de l'eau froide accroissent la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β) ou l'interleukine-6 (IL-6) par les cellules de la rate, les macrophages péritonéaux et les macrophages pulmonaires stimulés au LPS (Zhu *et al.* 1996 ; Persoons *et al.* 1997 ; Avitsur *et al.* 2002).

En plus de potentialiser la production de cytokines inflammatoires, le stress peut diminuer la sensibilité des macrophages aux glucocorticoïdes (Fig. 14). Cela se traduit par un moindre effet inhibiteur de l'hormone sur la production de cytokines inflammatoires (Avitsur *et al.* 2002). Cette diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes couplée à la potentialisation de la production de cytokines inflammatoires peut avoir des conséquences dramatiques. Dans le cas de doses de LPS élevées, cette réponse excessive génère une mortalité accrue par choc endotoxique (Quan *et al.* 2001). Lors d'une infection par le virus de la grippe, l'exacerbation de la réponse inflammatoire par le stress favorise l'accumulation des leucocytes dans les poumons, conduisant à d'importantes lésions et à une plus forte mortalité (Sheridan *et al.* 2000).

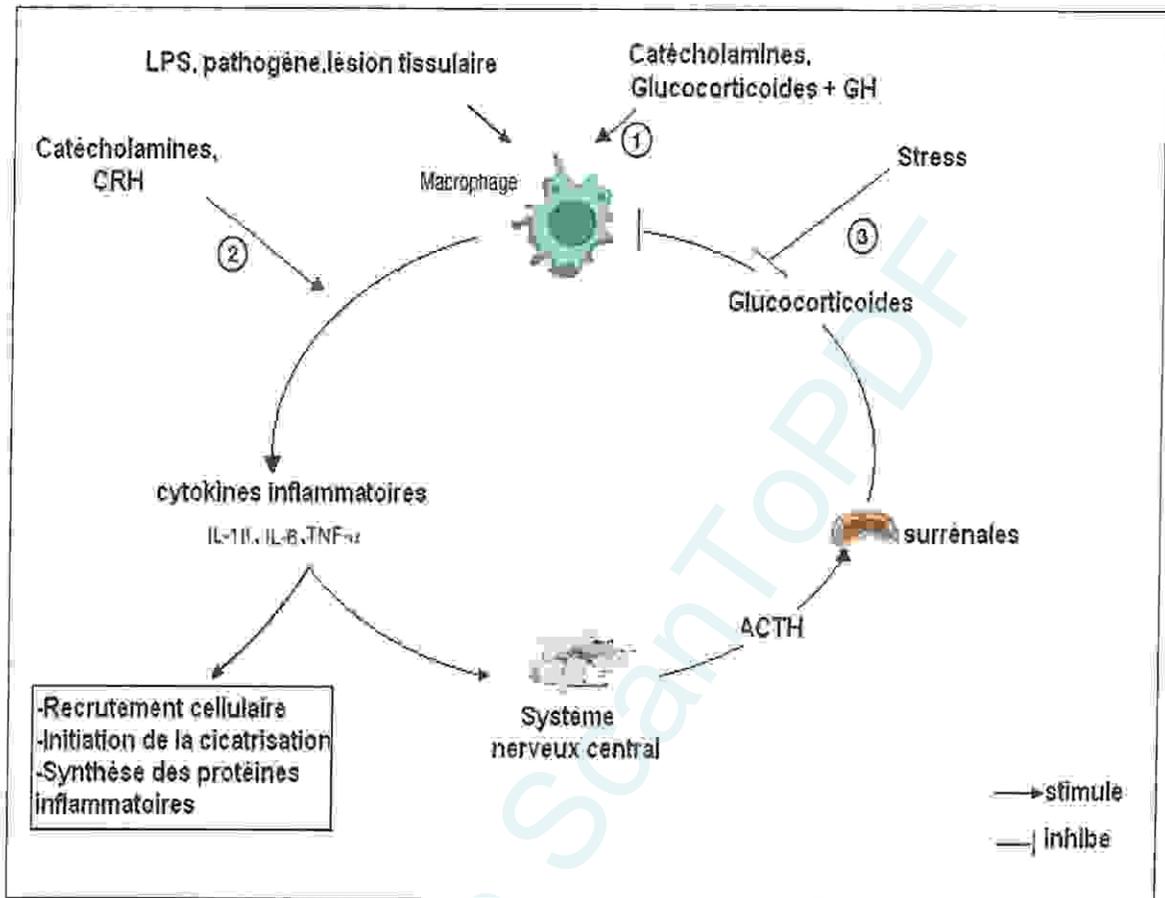


Fig. 14 : Modes d'action du stress sur la réponse inflammatoire systémique (Merlot 2004).

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 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 diminue également la sensibilité des cellules immunitaires aux glucocorticoïdes.

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). Le stress empêche donc le complexe GR-hormone d'inhiber la transcription des gènes de la voie NF κ B tels que ceux des cytokines pro-inflammatoires. Les mécanismes par lesquels le stress affecte la translocation des GR sont en revanche inconnus (Merlot 2003).

Les catécholamines sont probablement impliquées dans cette production de cytokines inflammatoires. La voie de transcription du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) est l'une des principales voies de signalisation intracellulaire responsables de l'expression de cytokines inflammatoires. Chez l'homme, un stress aigu active la voie NF- κ B dans les cellules mononuclées sanguines et induit l'expression des gènes qui en dépendent (Bielmaux *et al.* 2003) (Fig. 13).

La noradrénaline pourrait être responsable de cette activation puisqu'elle est en mesure d'activer la voie NF- κ B des monocytes sanguins via les récepteurs α 1- et β -adrénergiques. Le stress pourrait aussi exacerber les réponses de type inflammatoire en induisant la libération locale de CRH par les terminaisons nerveuses périphériques (Elenkov et Chrousos 1999). En effet, le CRH potentialise la libération de facteur de nécrose tumoral (TNF- α), d'IL-1 β et d'IL-6 par les macrophages. Il augmente la perméabilité vasculaire et induit la libération d'histamine par les mastocytes (Merlot 2004).

La voie de transcription du facteur NF κ B 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 κ B par le complexe IKK et à sa séparation du facteur nucléaire kappa B (NF κ B). NF κ B 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 glucocorticoïde - récepteur peut soit se lier à NF κ B, 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 κ B 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 κ B ou potentialiserait 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- κ B (Merlot 2004).

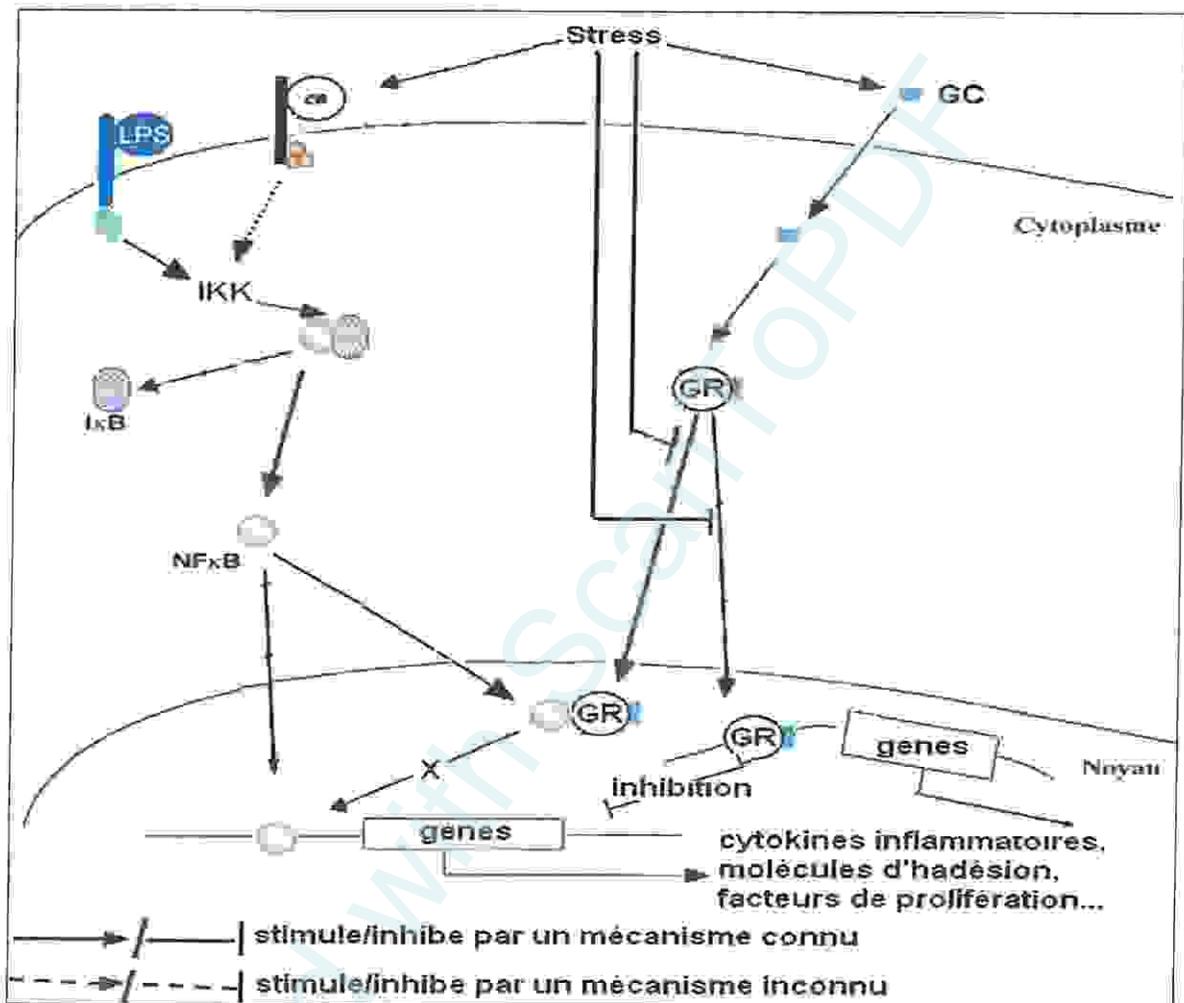


Fig. 15 : Régulation intracellulaire de la réponse inflammatoire
Et modes d'action du Stress (Merlot 2004).

2.5.2. Effet anti-inflammatoire

Le stress n'exerce pourtant pas systématiquement un effet pro-inflammatoire. L'effet anti-inflammatoire du stress résulte majoritairement de l'action des glucocorticoïdes. En effet, une fois liée à son récepteur, l'hormone migre dans le noyau où elle agit de deux façons. En se liant à l'ADN, elle induit la transcription de protéines à activité anti-inflammatoire et inhibe la transcription de protéines de l'inflammation. Le complexe glucocorticoïdes-

récepteur se lie également au facteur de transcription NF- κ B et l'empêche ainsi d'activer la transcription de cytokines inflammatoires (Merlot 2004).

L'effet pro ou anti-inflammatoire du stress semble dépendre du type de stress. Ainsi chez la souris, si lors d'une infection par le virus de la grippe, des défaites sociales répétées favorisent la réponse inflammatoire dans les poumons (Sheridan *et al.* 2000), un stress de contention répété a l'effet inverse (Konstantinos et Sheridan 2001). Cette immunosuppression peut être délétère, en ralentissant le développement de la réponse contre le pathogène. Cependant, dans le cas d'une dose infectieuse très forte, le stress peut protéger l'organisme en empêchant la réponse inflammatoire de s'emballer (Hermann *et al.* 1993).

De plus, les conséquences du stress sur la réactivité inflammatoire dépendent du compartiment étudié. Un même stress peut avoir un effet pro-inflammatoire dans un compartiment donné et pas dans un autre. Par exemple, chez la souris, la défaite sociale induit le développement de résistance aux glucocorticoïdes dans les macrophages de la rate, mais pas dans ceux de la cavité péritonéale (Avitsur *et al.* 2002).

Ainsi, la réponse inflammatoire cutanée est inhibée par un stress de contention ou une session de chocs électriques. Cet effet semble être à double tranchant : le stress permet de résoudre plus rapidement la réponse inflammatoire en réponse à une agression microbienne cutanée, mais il peut aussi retarder le phénomène de cicatrisation (Campisi *et al.* 2002 ; Mercado *et al.* 2002). Les effets différentiels du stress d'un tissu à l'autre sont encore mal expliqués. Selon le tissu, les cellules immunitaires résidentes (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes) pourraient présenter des différences de sensibilité aux hormones et neuromédiateurs libérés.

2.6. Effet du stress sur les cellules de l'immunité acquise

L'immunité acquise constitue une seconde ligne de défense de l'organisme. Cette réponse est spécifique du pathogène. Elle nécessite une collaboration cellulaire entre les cellules présentatrices d'antigène (phagocytes), les lymphocytes T et les lymphocytes B. La capacité de son développement peut être affectée par le milieu de vie ou par des événements ponctuels. Les conditions de logement, l'environnement social, l'accumulation d'expériences

aversives au cours de la vie modulent le développement de l'immunité acquise tant humorale que cellulaire (Merlot 2004).

Le stress a longtemps été considéré comme immunosuppresseur parce qu'il inhibe certaines fonctions lymphocytaires. Par exemple, il peut diminuer la concentration plasmatique des anticorps produits en réponse à une vaccination. *In vitro*, le stress inhibe aussi la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines par les lymphocytes. Cependant, l'inhibition des lymphocytes par le stress n'est pas systématique. Le stress peut parfois augmenter la production d'anticorps et la prolifération des lymphocytes (Merlot 2003).

Quelques études chez les rongeurs suggèrent qu'il existe une fenêtre précise pendant laquelle le développement de la réponse spécifique peut être altéré par le stress. Selon les études, cette période correspond aux 48 heures qui précèdent ou qui suivent l'immunisation. Un stress survenant plus tardivement n'aurait que peu ou pas d'effet (Merlot 2003).

2.6.1. Effet de stress sur la balance TH1/TH2

Le fait que le stress diminue certains aspects de la réponse immunitaire (ceux impliquant les réponses à médiation cellulaire), mais n'affecte pas, voire même stimule la production d'anticorps est un phénomène également observé chez la souris. Cette dichotomie serait liée à la façon dont le stress affecte les lymphocytes T auxiliaires (Merlot 2004).

Lors de la rencontre avec les cellules présentatrices d'antigène, la différenciation des lymphocytes T et B en cellules effectrices se fait sous le contrôle des lymphocytes T auxiliaires (Th). Selon les cytokines produites par ces lymphocytes, la réponse immunitaire prend plutôt une tournure cellulaire, favorisant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, ou une tournure humorale, favorisant l'activation des lymphocytes B. La réponse à médiation cellulaire est aussi appelée réponse de type 1 (Th1) et celle à médiation humorale est appelée réponse de type 2 (Th2) (Merlot 2004).

Il a été proposé qu'en conditions de stress aigu, la réponse immunitaire basculerait vers un profil de type Th2 (Elenkov et Chrousos 1999). Ce basculement serait permis par les glucocorticoïdes et les catécholamines. Les glucocorticoïdes favorisent la production de

cytokines de type Th2 par les lymphocytes T CD4 et inhibent la production de cytokines Th1. Le rôle des catécholamines dans la régulation de la balance Th1/Th2 est moins clair et il semble que la sensibilité des lymphocytes T aux catécholamines dépende du moment auquel ils y sont exposés (Swanson *et al.* 2001). Globalement, les catécholamines inhibent les lymphocytes de type 1 (Merlot 2003).

La théorie de la balance Th1/Th2 est séduisante car elle permet d'expliquer le nombre de pathologies associées au stress. En orientant le système immunitaire vers une réponse de type humoral, le stress aurait un effet immunosuppresseur lorsque l'organisme doit faire face à une infection virale ou bactérienne qui nécessite le plus souvent une réponse Th1, mais pourrait en même temps favoriser une exacerbation des réponses allergiques ou des maladies auto-immunes, caractérisées par un profil Th2 (Fig. 16) (Merlot 2003)

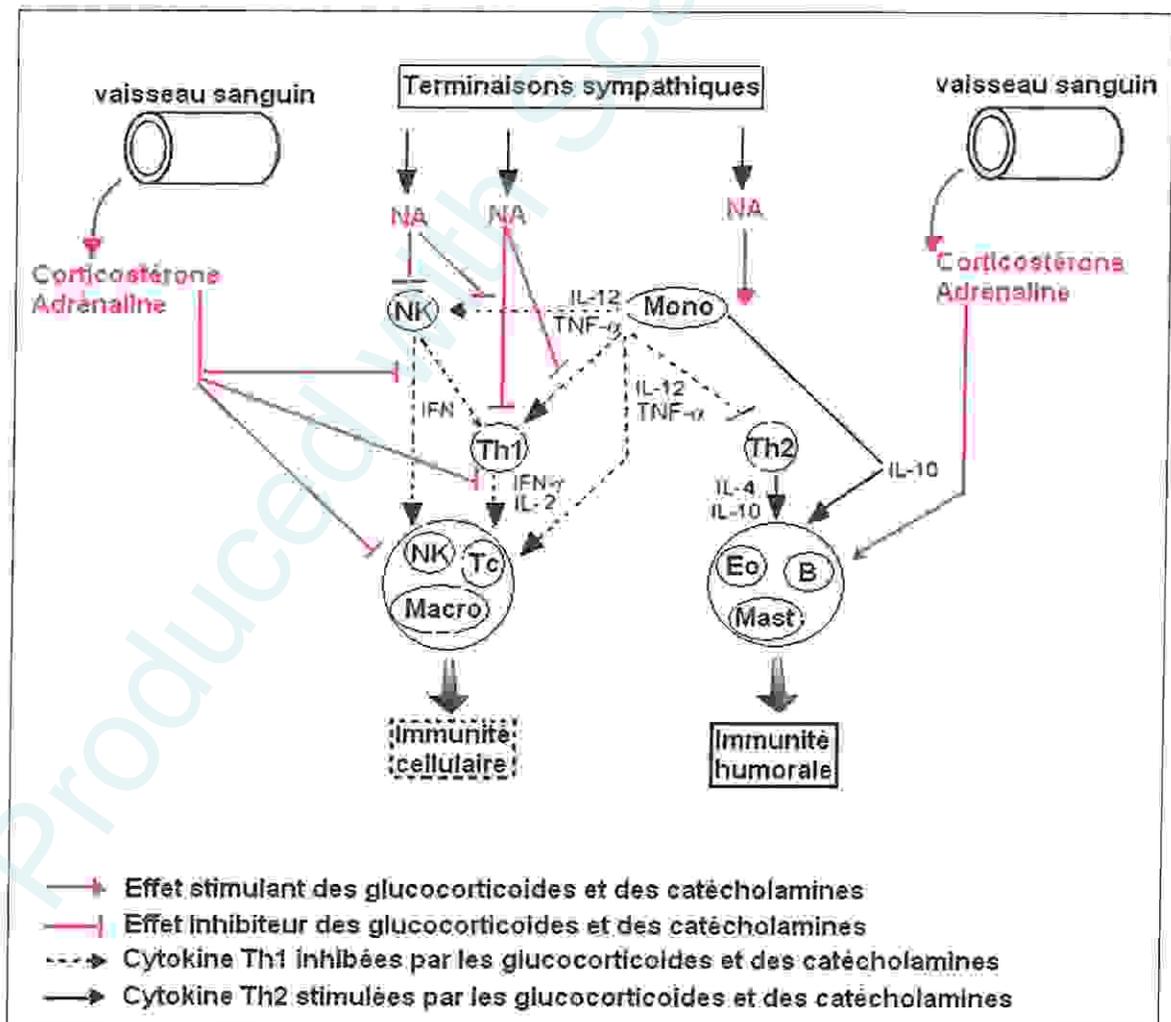


Fig. 16: Influence du stress sur la balance Th1/Th2 (Merlot 2004).

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 (Zhang *et al.* 1998). Cependant, cette orientation n'est pas observée dans tous les cas puisque d'autres observent une suppression simultanée des deux types de cytokines ou au contraire une orientation de type Th1 (Bartolomucci *et al.* 2001; de Groot *et al.* 2002). Ces dernières études laissent supposer que le stress n'oriente pas systématiquement le système immunitaire vers un profil Th2 (Merlot 2003).

2.7. Effet du stress sur l'immunité anti tumorale

Le stress, est un état qui accompagne fréquemment les patients cancéreux le long de leur maladie. Ses implications dépassent le simple inconfort psychologique entraînant fréquemment des troubles de l'adaptation voire contribuant à la décompensation de pathologies psychiatriques, et pouvant en plus, interagir avec la maladie tumorale en affectant l'immunité anti tumorale et par conséquent le parcours évolutif de la maladie et son pronostic (Masmoudi *et al.* 2007).

Ben Eliayhu, dans son expérimentation sur des rats porteurs de pathologie tumorale, a étudié l'effet de l'altération de l'activité des cellules NK secondaire à un élément stressant (la nage épuisante), sur la susceptibilité de développement de métastase. Il 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. Il a déduit, que sous stress, l'altération de l'activité des NK est le médiateur principal de développement de métastases.

Le stress d'isolation a été aussi expérimenté chez des rats en assimilation au stress d'isolement et de retrait que subissent certains patients cancéreux. Là aussi, la baisse de l'activité des cellules NK et la diminution du taux de macrophages secondaire au stress, ont été corrélées à l'activation des différentes étapes métastatiques ainsi qu'à la mauvaise réponse à la chimiothérapie (Ben-Eliyahu *et al.* 1999).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'effet du stress sur l'histoire de la maladie cancéreuse via l'immunité anti tumorale. Les hypothèses les plus citées rejoignent l'effet immunosuppresseur des hormones de stress (cortisol, adrénaline); ces dernières sont

connues pour leur action suppressive sur la sécrétion de l'IL12 et TNF α par les cellules présentatrices de l'antigène qui ont pour rôle de stimuler le développement des TH1 et d'orienter vers la réponse immunitaire cellulaire via l'activité cytotoxique des lymphocytes, des cellules NK et des macrophages (Agarwal *et al.* 1998). Le stress diminue aussi l'expression des récepteurs de l'IL2 au niveau des lymphocytes T. L'IL10, par contre, se trouve à des taux élevés et stimule le développement des TH2. Le stress, donc, privilégie la réponse immunitaire humorale au dépend de la réponse cellulaire plus impliquée dans l'immunité anti tumorale (Agarwal *et al.* 1998).

En effet, le patrimoine génétique, la nature de l'agent stressant et le type de réponse immunitaire générée sont tous des facteurs qui interagissent et qui déterminent la direction qu'impose le stress à l'évolution de la maladie cancéreuse (Moynihan et Ader 1996).

Partie expérimentale

Produced by Scantopdf

Matériels et méthodes

Produced by ScantOPDF

1. Matériels

1.1. Matériel biologique

Notre travail est réalisé sur des souris blanches provenant de l'animalerie du CHU de Constantine, âgées de deux semaines et chacune pèse environ 24 à 30 g (Fig. 1).

Ces animaux mammifères sont de l'ordre des rongeurs et représentent l'espèce des vertébrés la plus couramment utilisée comme un principal organisme modèle dans les différentes expérimentations et recherches scientifiques, ainsi les tests comportementaux. Ce sont des mammifères populaires en raison de leur disponibilité, leur taille, facilité de manipulation, d'élevage et le taux de reproduction rapide (Willis-Owen et Flint 2006). En outre, ces animaux partagent 99 % de leurs gènes avec les humains [26].



Fig. 17 : Matériel biologique (souris blanches)

1.2. Enceinte d'élevage

Les animaux sont élevés dans des cages en polypropylène qui sont nettoyées régulièrement, constituée de copeaux est changée tous les deux jours.

Les souris sont réparties en deux lots dont chacun contient 3 animaux :

- Lot témoin (T).
- Lot stressé (S).

1.3. Les conditions d'élevage

Les souris sont élevées dans des conditions caractérisées par une température et une photopériode naturelle. Leur besoin alimentaire journalier est composé d'aliment riche en graine (blé, maïs, ...), du pain rassis et d'eau.

2. Méthodes

2.1. Protocole expérimentale

Afin de réaliser la partie expérimentale de notre travail, nous avons établi un protocole qu'on peut le résumer dans la Fig.18.

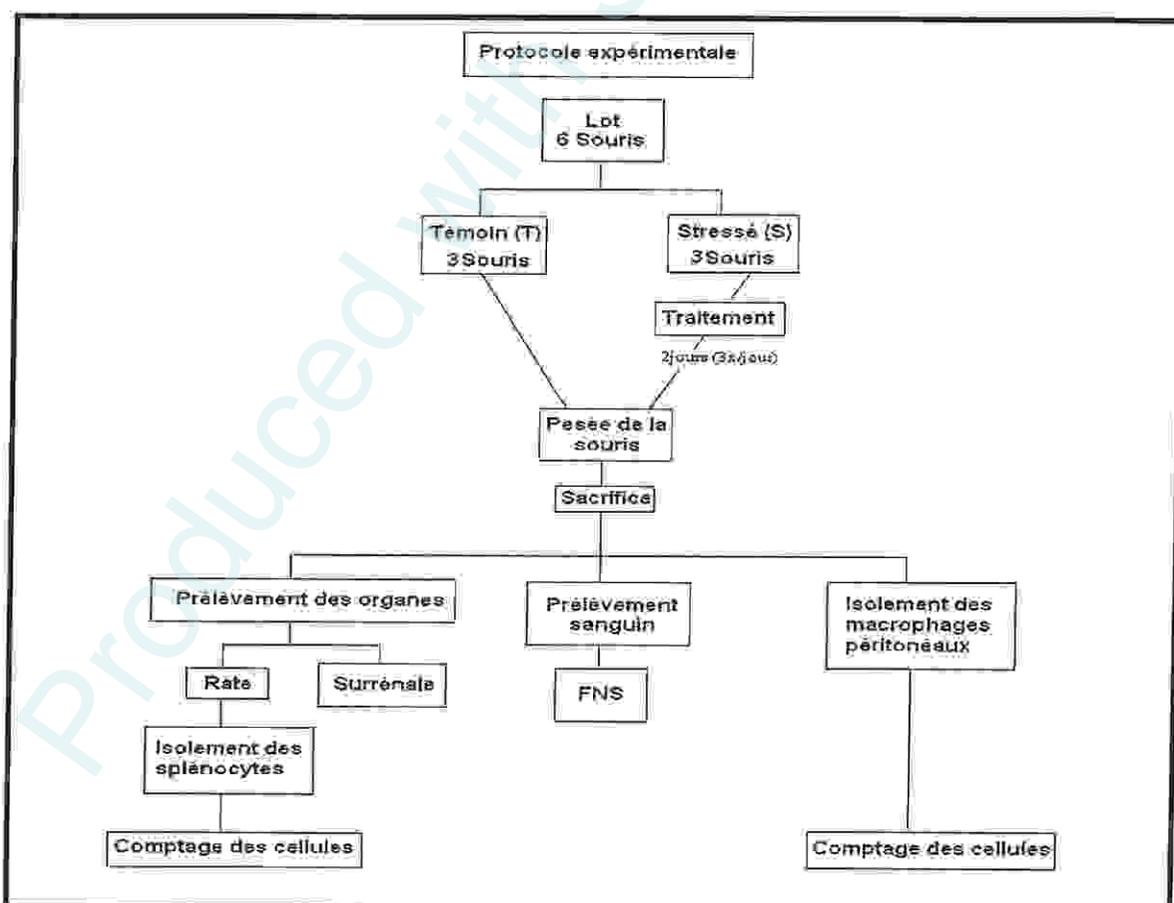


Fig.18: Schéma représentatif du protocole expérimental.

2.2. Le traitement

2.2.1. Le stress

Le traitement consiste à stresser les souris tout en effectuant le test de la nage forcée (Ou forced swim test ou FST) appelé également le test de Porsolt et qui représente un test de désespoir comportemental. C'est le test le plus utilisé, particulièrement pour le screening des antidépresseurs mais aussi pour l'étude des mécanismes neurobiologiques et leurs effets (Porsolt 2000).

Ce test consiste à placer les souris dans un récipient contenant de l'eau froide dont elles ne peuvent sortir. La durée du test est de deux jours où les animaux sont soumis chaque jour à trois essais de nage forcée pendant 7 minutes/essai (Fig. 19).

L'animal commence par nager vigoureusement et tente de passer par dessus bord ; puis il renonce et s'immobilise par périodes plus ou moins longues au cours desquelles il ne fait que les mouvements qui lui permettent de tenir la tête hors de l'eau (Ollat 2003).

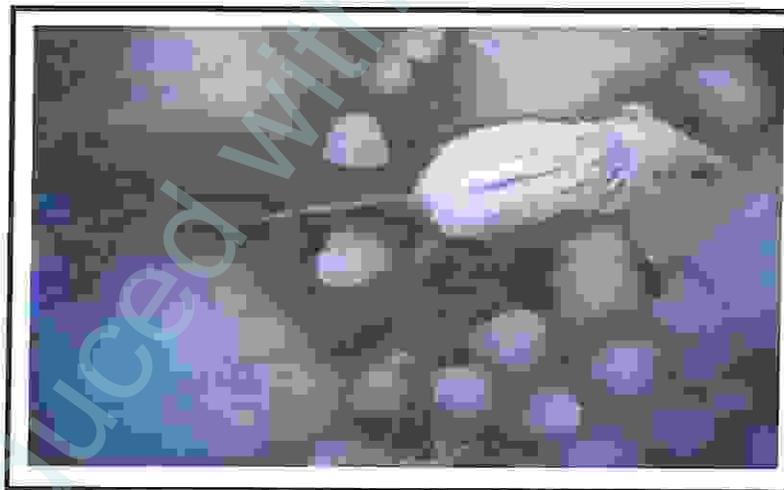


Fig.19 : Test de la nage forcée.

2.3. La pesée du poids corporelle

Avant d'égorger les souris, nous procédons à leur pesée.

2.4. Prélèvement sanguin

Le prélèvement s'effectue après avoir égorgé l'animal. Le sang est recueilli dans des tubes à EDTA destiné pour la réalisation de la FNS (formule numérique sanguine).

2.5. Isolement des macrophages péritonéaux

Après avoir préparé la plaque à dissection et stérilisé la surface avec de l'alcool ainsi les instruments de dissection, la souris est fixée sur le dos avec des aiguilles. On ouvre la peau de la face ventrale (attention de ne pas ouvrir le péritoine à cette étape), et on l'écarte proprement pour découvrir les muscles péritonéaux.

En premier et à l'aide d'une seringue stérile, on introduit 3ml de la solution de PBS (voir annexe) dans la cavité péritonéale. Après 5 minutes, le liquide de lavage est récupéré dans un tube stérile et centrifugé 5 minutes à 1500 rpm (Fig.20).

Le culot issu de cette première centrifugation est remis en suspension dans 3ml de PBS et recentrifugé 5 minutes à 1500 rpm. (2 fois). A la fin du dernier lavage le culot est remis en suspension dans 3ml de PBS, à partir de laquelle 100 μ l est dilué dans 900 μ l de bleu de trypan (voir annexe).

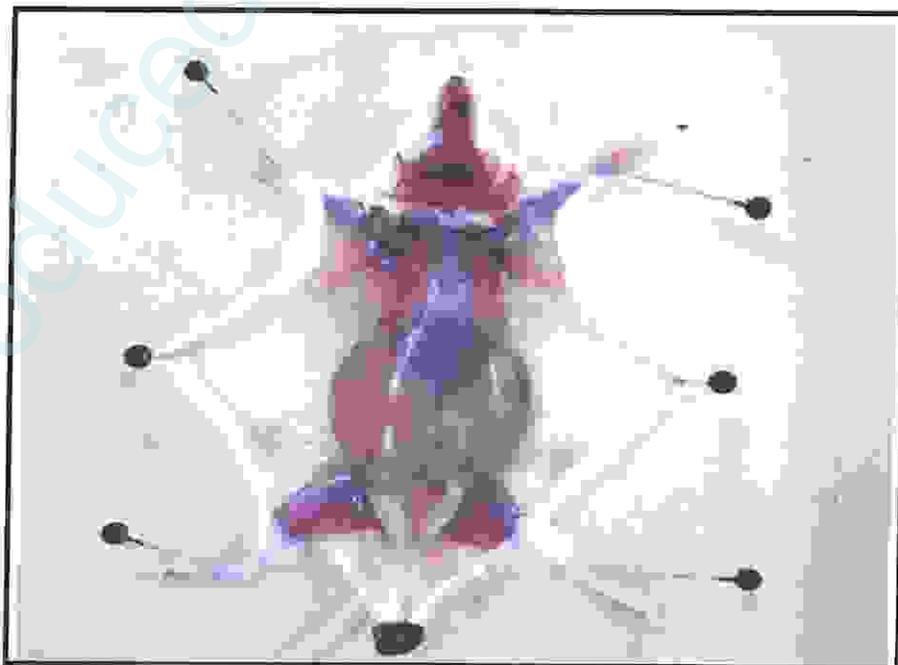


Fig.20 : Le péritoine de la souris après injection du PBS.

Enfin, on passe au comptage des macrophages péritonéaux des quatre coins de la cellule de Malassez et à déduire leur pourcentage de viabilité par le test (trypan blue exclusion test).

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

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

Avec: N: Nombre de cellules par litre.

n : nombre de cellules comptées.

V: volume de comptage en litre.

f : facteur de dilution.

- Le pourcentage de viabilité est calculé selon l'équation suivante:

$$\text{Viabilité (\%)} = \frac{(\text{Nombre total des cellules} - \text{Nombre de cellules mortes})}{\text{Nombre total des cellules}} \times 100$$

Notant que les cellules mortes seront colorées en bleu.

2.6. Prélèvement des organes

Après sacrifice et dissection des animaux, la rate et la surrénale sont prélevées et pesées à l'aide d'une balance de précision (Sartorius).

2.7. Isolement des splénocytes

Après avoir pesé la rate, cette dernière est déposée dans une boîte de pétri contenant 3ml de solution de PBS et est débarrassée de la graisse. A l'aide de deux pinces, la capsule est vidée de son contenu cellulaire (Fig.21).

La suspension cellulaire est ensuite placée dans un tube en être filtrée sur une gaze fixée à un entonnoir et puis centrifugée pendant 10 min. à 1500 rpm.

On remet le culot en suspension dans 0.5ml de PBS, puis on lui ajoute 4.5ml de solution de lyse des globules rouges (voire annexe). Après une incubation de 10 min, la suspension est

centrifugée 10 min. à 1500 rpm. Cette dernière est suivie par l'élimination du surnageant alors que le culot est remis en suspension dans 3ml de PBS, centrifugé 10 min. à 1500 rpm. Cette dernière étape est répétée deux fois.

A la fin du dernier lavage, le culot cellulaire est repris dans 3ml de PBS et puis on passe au comptage des splénocytes après avoir dilué 100µl de la suspension dans 900µl de bleu de trypan, ainsi le pourcentage de viabilité de ce type cellulaire est calculé.



Fig.21 : La dilacération de la rate

Résultats et discussion

Produced with Scantopdf

1. Résultats et discussion

1.1. variation du poids corporelle

Les résultats représentés dans la Fig.22, illustrent une augmentation du poids des souris stressées par rapport aux témoins (S : $28,25 \pm 1,5$; T : $24,5 \pm 1$).

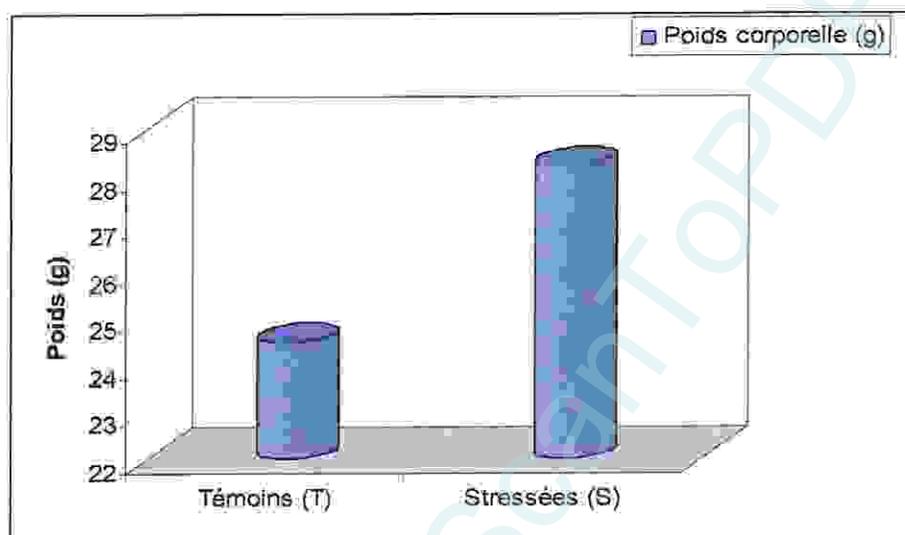


Fig.22 : Variation du poids corporelle des souris témoins et stressées.

Lorsqu'elles sont soumises au stress, certaines personnes perdent du poids, d'autres ne voient pas de modification mais certaines en prennent, c'est ce qui est le cas pour nos souris. Certaines études ont démontrées que le stress a de nombreuses répercussions sur le corps. Il provoque entre autres la production de neuropeptide Y au niveau de l'hypothalamus, une région du cerveau. Avec un effet anxiolytique, ce neuropeptide stimule aussi l'appétit, favorise le stockage des graisses dans le tissu adipeux et stimule la prolifération de nouveaux adipocytes (cellules graisseuses) [26].

1.2. Variation du poids des surrénales et de la rate

Les résultats mentionnés dans la Fig.23, révèlent une légère augmentation du poids des surrénales des souris stressées par rapport aux témoins (S : $5,9 \pm 0,6$; T : $4,4 \pm 0,3$).

En outre, nous avons enregistré une diminution du poids de la rate des animaux traités par rapport à ceux non traité (S : 115 ± 20 ; T : 128 ± 40).

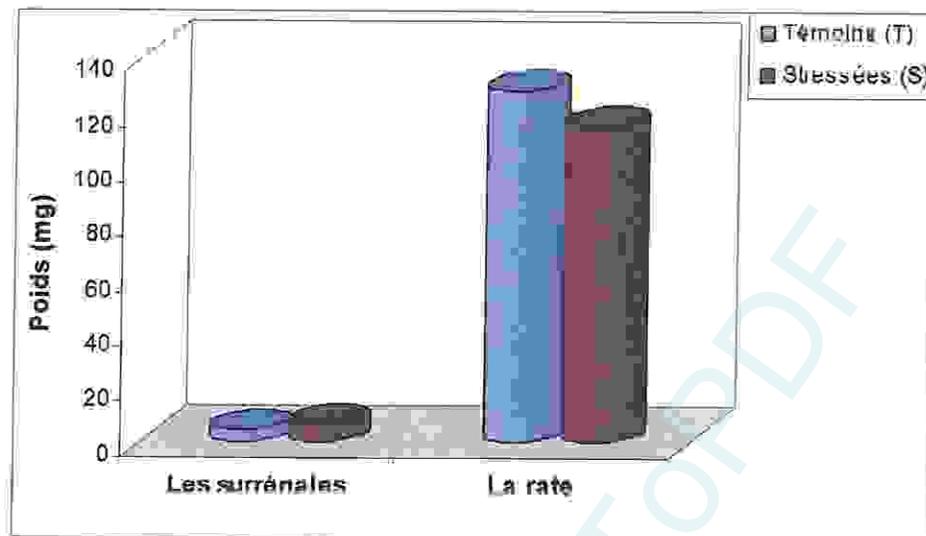


Fig. 23 : Variation du poids des surrénales et de la rate des témoins et des stressés

L'augmentation du poids des surrénales, chez les animaux soumis à des essais de nage forcée est due à la contrainte induite par la réponse médullosurrénalienne, conduisant à une production accrue de l'hormone corticotrope qui provoque la hausse du poids des surrénales (Lakshmi et Sudhakar 2009). Quand au poids de la rate, sa diminution peut être due au recrutement de lymphocytes du sang de la rate qui se traduit par une compression de l'organe (Rai *et al.* 2003).

1.3. Variation du nombre des macrophages péritonéaux et des splénocytes

La Fig.24, montrent une légère différence entre le nombre des macrophages péritonéaux des témoins et des stressés (T : 46 ± 13.5 ; S : 45 ± 6.70), alors que les splénocytes présentent une diminution significative chez les animaux stressés par rapport aux témoins (S: 74 ± 3.74 ; T: 65 ± 6.20).

En ce qui concerne la variation du nombre des splénocytes, nos résultats sont en accord avec ceux obtenus suite à des travaux antérieurs. Des chercheurs ont pu mettre en évidence le passage des leucocytes des différents réservoirs tel que la rate dans la circulation sanguine suite à l'activation du système nerveux sympathique en réponse au stress (Merlot 2004).

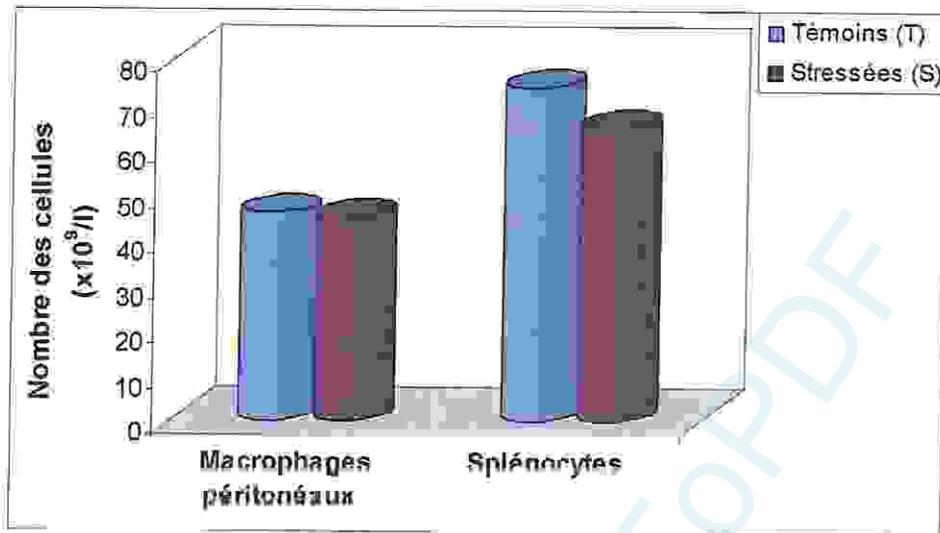


Fig.24 : Variation du nombre des macrophages péritonéaux et des splénocytes
Chez les témoins et les stressés.

On suppose que la variation non significative concernant le nombre des macrophages péritonéaux, est due aux états inflammatoires remarqués chez certaines souris au niveau du gros intestin (Fig.25).

Pour une confirmation, on a adressé au laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU d'ANNABA une pièce de colectomie totale; d'une souris; fixée au formol.

L'examen macroscopique retrouve :

- Une paroi colique, mesurant 13Cm de long et amincie par endroits, avec à l'ouverture un aspect infarci et congestif de la lumière intestinale.
- On note une disparition des plis muqueux, séparés par des intervalles de muqueuse saine recouverte par des exsudats fibrineux.
- Des fistules ou des zones de perforation, n'ont pas été observé.

Après examen macroscopique de nombreuses sections ont été réalisées, enrobé en paraffine et colorée par une HES (Hemalaïne-Eosine-Saffran).

L'examen microscopique retrouve :

Une muqueuse de type colique, tapissée par un épithélium cylindrique mucosécrétant, largement abrasé et remplacé par des exsudats fibrino-leucocytaires riches en polynucléaires normaux ou altérés.

On retrouve au niveau de la sous muqueuse de l'œdème une vasodilatation capillaire faite de nombreux vaisseaux congestifs à paroi épaissie et lumière gorgée d'hématies, il s'y associe un infiltrat polymorphe lympho-plasmocytaire et polynucléaire associant le reste des tuniques.

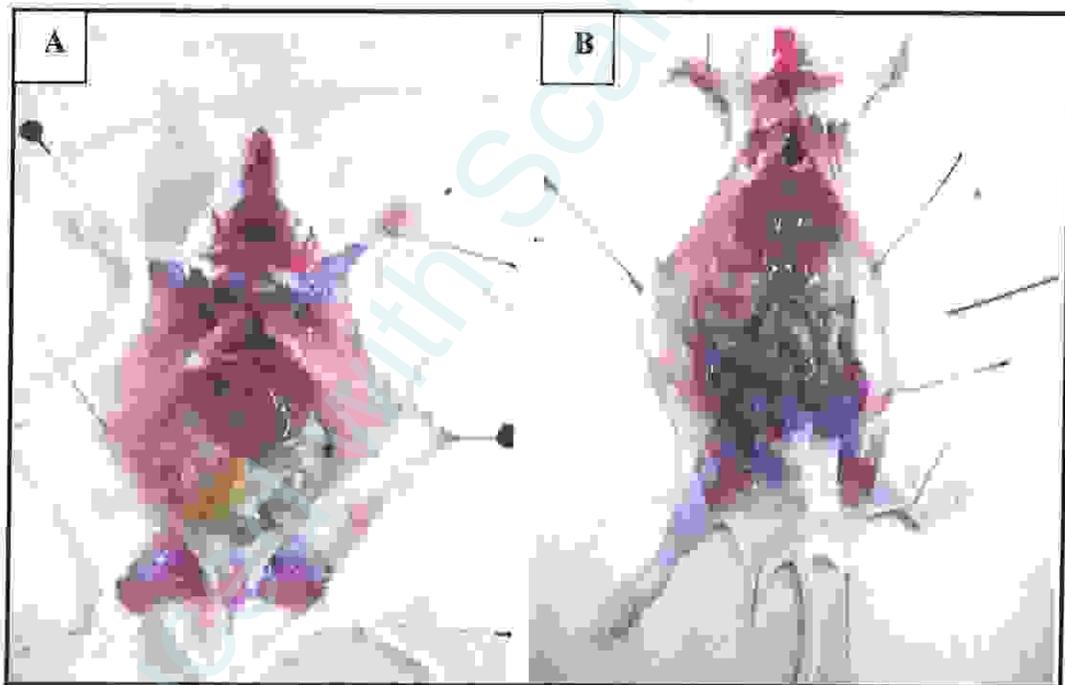


Fig.25 : Le gros intestin entre témoin et stressée

A : Témoin B : Stressée

1.3. Effet du stress sur la formule leucocytaire

1.3.1. Variation du taux des globules blancs, des lymphocytes et des monocytes

Les résultats représentés dans la Fig.26, indiquent une diminution significative dans le taux des globules blancs en général chez les animaux ayant subi une nage forcée par rapport aux témoins (T: $87.4 \pm 12,5$; S: 47.8 ± 5). De plus, nous avons enregistré une diminution du nombre des lymphocytes des stressés (T: $78,1 \pm 10$; S: $43,9 \pm 5,2$), ainsi que celui des monocytes (T: $5.6 \pm 1,4$; S: $1,3 \pm 0,2$).

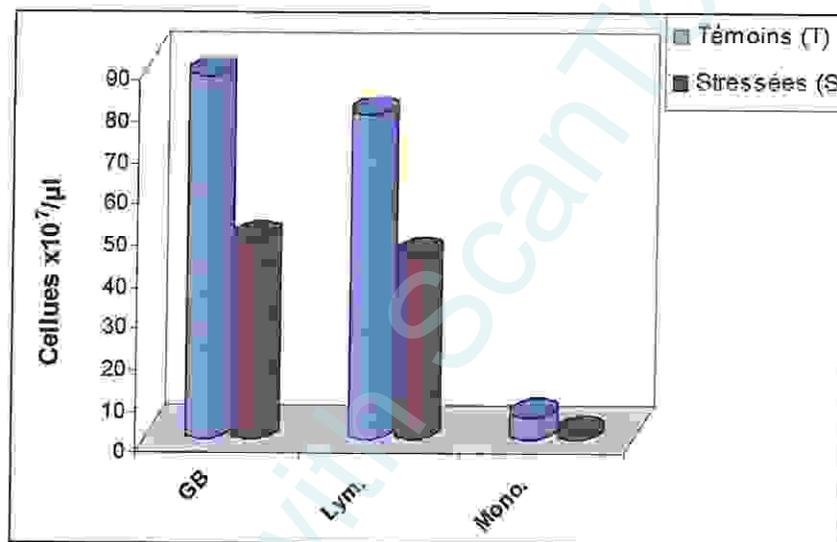


Fig.26 : Variation du nombre des globules blancs, des lymphocytes et des monocytes chez les témoins et les stressés.

Ces résultats, ont démontré un accord avec les études réalisées et citées dans le troisième chapitre, suggérant une diminution du taux des lymphocytes et des monocytes dans le compartiment sanguin sous l'effet des glucocorticoïdes et en réponse à un agent stressant, entraînant leur migration vers les ganglions lymphatiques et les muqueuses (Merlot 2004).

Notant qu'on a signalé dans les résultats précédents la diminution du poids de la rate ainsi que le nombre des splénocytes due à la migration des leucocytes de cet organe et leur passage dans la circulation sanguine. On suppose que le stress peut affecter la production originale des lymphocytes et des monocytes, c'est-à-dire la répression au niveau des cellules souches hématopoïétiques, qui cessent à donner naissance à de nouvelles cellules, menant à la

diminution du taux de ces types cellulaires qui ne peut pas être comblé par le nombre de cellules provenant des différents réservoirs de l'organisme.

1.3.2. Variation du taux des polynucléaires

Les résultats représentés dans la Fig.27, illustrent une variation du taux des polynucléaires, dont certaines sous populations ont diminué (Neutrophiles "T: 2.5 ± 1 ; S: $1 \pm 0,5$ " et Basophiles "T: $0.3 \pm 0,1$; S: $0.2 \pm 0,07$ ") et celle des éosinophiles a augmenté (T: $0.8 \pm 0,1$; S: $1.3 \pm 0,5$).

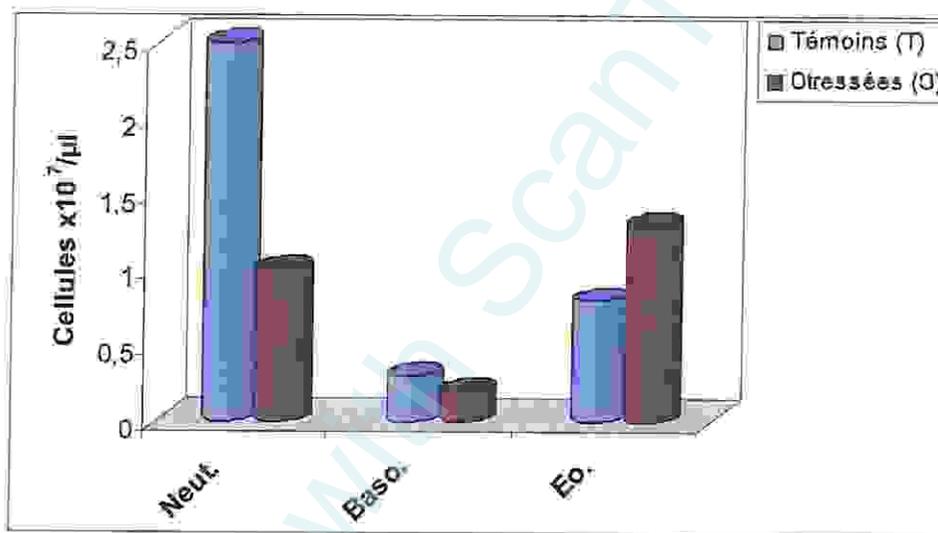


Fig.27: Variation du nombre des polynucléaires chez les témoins et les stressés.

Bien qu'on a noté une diminution des neutrophiles et des basophiles au même temps qu'une augmentation des éosinophiles, le nombre total des polynucléaires, quant à lui, a enregistré une hausse. D'une part, ces résultats s'opposent avec la recherche de Minton *et al.* 1992 ; McGlone *et al.* 1993). Ces chercheurs ont pu mettre en évidence qu'une situation stressante entraîne une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation de celui des neutrophiles dans le sang, générant une diminution du ratio lymphocytes/neutrophiles.

D'autre part, on peut dire également qu'au même temps ces résultats s'accordent avec la littérature, du faite qu'on a enregistré une augmentation du total des polynucléaire. Cette augmentation peut être le résultat des effets des glucocorticoïdes sur la distribution leucocytaire en réponse à un stress (Merlot 2003).

*Conclusion
et
perspectives*

Produced with ScanTOPDF

Conclusion et perspectives

Dans notre approche, nous avons voulu mettre en évidence les effets du stress sur l'organisme et plus précisément sur les effecteurs du système immunitaire et examiner l'interaction entre ce dernier et le système neuroendocrine par l'application du test de la nage forcée.

Le fait le plus significatif réside dans la prise du poids des souris stressées, ainsi que l'existence d'une modulation du système immunitaire démontrée par les résultats obtenus, vu qu'on a enregistré une diminution du poids de la rate et du nombre des splénocytes due au passage des leucocytes de cet organe dans la circulation sanguine, ainsi que pour les macrophages péritonéaux.

En ce qui concerne la formule leucocytaire, les résultats étaient d'une part en accord avec la littérature par le fait qu'on a révélé une diminution du taux des lymphocytes et des monocytes, mais cette diminution a été aussi observée avec certains types de granulocytes (les neutrophiles et les basophiles) ce qui s'oppose avec les travaux antérieurs.

D'autres résultats, ont permis de mettre en évidence le rôle des surrénales et leur intervention dans une situation stressante par la révélation de l'augmentation de leurs poids, ce qui signifie une production accrue de l'hormone corticotrope ayant des effets sur le fonctionnement du système de défense.

Nous sommes néanmoins persuadé que cette étude mérite d'être poursuivie. Cela permettra sans doute de progresser dans le difficile accès à ce nouveau champ de connaissance situé à l'interface de la psycho-neuro-endocrino-immunologie. Il s'avère intéressant:

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

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

Produced with ScanTOPDF

Resumes(s)

Produced by ScanTOPDF



Résumé

Depuis des siècles les observations et l'intuition des cliniciens les avaient fréquemment amenés à penser que l'apparition de certains troubles somatiques n'était pas sans lien avec l'état psychologique de leurs patients. Les progrès récents dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques et l'identification moléculaire des voies de signalisation, entre le système immunitaire et neuroendocrinien, offrent de nouvelles voies pour la présente et future recherche.

Dans notre approche, nous avons tenté de cerner et d'expliquer la modulation de la fonction immunitaire par les divers facteurs de stress en choisissant comme modèle animal, les souris et la nage forcée dans l'eau froide comme facteur de stress.

Dans l'ensemble, cette expérimentation a permis de mettre en évidence des altérations dans l'organisme (prise du poids, diminution du volume de la rate, hyperplasie des surrénales et une inflammation du gros intestin) ainsi que des altérations immunologiques (diminution du nombre des macrophages péritonéaux, des splénocytes, des lymphocytes et des monocytes et augmentation de celui des polynucléaires).

Ces effets illustrent les conséquences immunitaires complexes du stress, surtout environnementales, et le lien neuro-endocrino-immunologique qui restent intéressants à exploiter.

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

Abstract

Since centuries, the observations and the intuition of the clinicians had frequently led them to suggest that the appearance of some somatic disturbances were not without relation with the psychological state of their patients. Recent advances in understanding the neurobiological and molecular identification of signaling pathways between the immune and neuro-endocrinien system provide new areas for current and future research.

In our approach, we attempted to identify and explain the modulation of immune function by various stressors, choosing mice as animal model and forced swimming in cold water as a stressor.

Overall, this experiment helped to highlight of some changes in the organism (increased corporal weight decreased volume of the spleen, adrenal hyperplasia and inflammation of the large intestine) and immunological changes (decreased number of peritoneal macrophages, splenocytes, lymphocytes and monocytes and increased proportion of polynuclear cells).

These effects illustrate the complex immune effects of stress, especially environmental and related neuro-endocrine-immunological remaining interesting to exploit.

Keywords: immune system, stress, psycho-neuro-endocrine-immunology, glucocorticoids and catecholamine.

Produced with Scantopdf

ملخص

إن حدس و ملاحظات الأطباء منذ قرون جعلتهم يربطون حدوث بعض الأمراض العضوية بالحالة النفسية للمرضى. فالتطورات الحديثة في فهم الآليات العصبية-الحيوية و تحديد الآليات الجزيئية لنقل الإشارات بين الجهاز المناعي و العصبي العذني فتحت آفاقاً جديدة للبحث في الحاضر والمستقبل.

في هذه الدراسة حاولنا تحديد وشرح تعديل الوظيفة المناعية عن طريق الضغوطات المختلفة باختياز الفئران كحيوان نموذج و السباحة الاضطرارية في المياه الباردة كعامل ضغط.

عموما ، ساعدتنا هذه التجربة في تسليط الضوء على التغييرات العضوية (زيادة الوزن، انخفاض حجم الطحال، تضخم الغدة الكظرية و التهاب الأمعاء الغليظة) و التغييرات المناعية (انخفاض عدد الخلايا الصفاقية، الخلايا الطحالية ، اللمفاويات و وحيدات النواة و ارتفاع عدد الخلايا متعددة النوى).

توضح هذه التأثيرات العواقب المناعية المعقدة للقلق و الصلة بين الجهاز العصبي-الغذوي و المناعي و التي تبقى محض الاهتمام و الدراسة.

الكلمات المفتاح: الجهاز المناعي، الضغط، نفسي-عصبي-إفرازي-مناعي (psycho-neuro-endocrino-immunologie)، جلايكورتيكويد (glucocorticoides) و الكاتيكولامينات (catécholamines).

References

bibliographies

Produced with ScantOPDF



Références bibliographiques

- Ader R., Cohen N. et Felten D. (1995):** Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345, 99-103.
- Agarwal SK. et Marshall GD Jr. (1998):** Glucocorticoid-induced type1/type 2 cytokine alterations in humans: a model for stress related immune dysfunction. *J Interferon Cytokine Res.*, 18, 1059-68.
- Amira A., Chaibderraine R. et Mohamedatni C. (2007):** L'immunité anticancéreuse. Mémoire d'Ingénieur en Génie biologique. Université 08 Mai 1945 Guelma, 58p.
- Avitsur R., Stark JL., Dhabhar FS., Padgett DA. et Sheridan JF. (2002):** Social disruption-induced glucocorticoid resistance: kinetics and site specificity. *J. Neuroimmunol.*, 124, 54-61.
- Bartolomucci A., Palanza P., Gaspani L., Limiroli E., Panerai AE., Ceresini G., Poli MD. et Parmigiani S. (2001):** Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependant. *Physiol. Behav.*, 73, 401-410.
- Ben-Eliyahu S., Page GG., Yirmiya R. et Shakhar G. (1999):** Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int. J Cancer*, 80, 880-8.
- Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M., Rohleder N., Humpert PM., Petrov D., Ferstl R., Von Eynatten M., Wendt T., Rudofsky G., Joswig M., Morcos M., Schwaninger M., McEwen BS., Kirschbaum C. et Nawroth PP., (2003):** A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *PNAS*, 100, 1920-1925.
- Bonneau RH., Sheridan JF., Feng N. et Glaser R. (1993):** Stress-induced modulation of the primary cellular immune response to herpes simplex virus infection is mediated by both adrenal-dependent and independent mechanisms. *J. Neuroimmunol.*, 42, 167-176.

Boudarene M., Timsit-Berthier M. et Legros JJ. (1997): Qu'est-ce que le stress ? Rev. Med. Liège, 52, 8, 541-549.

Bouras S. (1997): Stress, stimulation antigénique en triamcinolone, facteur de la neuroimmunomodulation au cours de la gestation chez la ratte (Wistar). Thèse magistrale. Université Badji Mokhtar, Annaba. Algérie. 74p.

Brenner GJ. et Moynihan JA. (1997): Stressor-induced alterations in immune response and viral clearance following infection with herpes simplex virus-type 1 in BALB/c and C57B1/6 mice. Brain Behav. Immun., 11, 9-23.

Burmester GR. et Pezzutto A. (2000): Atlas De Poche D'Immunologie. Paris. 293p.

Campisi J., Leem TH. et Fleshner M. (2002): Acute stress decreases inflammation at the site of infection. A role for nitric oxide. Physiol. Behav., 77, 291-299.

Cao L. et Lawrence DA. (2002): Suppression of host resistance to *Listeria monocytogenes* by acute cold/restraint stress: lack of direct IL-6 involvement. J. Neuroimmunol., 133, 132-143.

Chrousos GP. et Gold PW. (1992): The concept of stress and stress system disorder. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA, 267, 1244-1253.

Comoy EE., Capron A. et Thyphronitis G. (1997): In vivo induction of type 1 and 2 immune responses against protein antigens. Int. Immunol., 9, 523-531.

Coppinger TR., Minton JE., Reddy J. et Blecha F. (1991): Repeated restraint and isolation stress in lambs increases pituitary-adrenal secretions and reduces cell-mediated immunity. J. Anim. Sci., 69, 2808-2814.

De Castro CMMB., Manhaes de Castro R., Fernandes de Medeiros A., Queirós Santos A., Ferreira e Silva T. et Luis de Lima Filho J. (2000): Effect of stress on the production of O (2) (-) in alveolar macrophages. J. Neuroimmunol., 108, 68-72.

- De Groot J., Boersma WJA., Scholten JW. et Koolhaas JM. (2002):** Social stress in male mice impairs long-term antiviral immunity selectively in wounded subjects. *Physiol. Behav.*, 75, 277-285.
- Elenkov IJ. et Chrousos GP. (1999):** Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, 10, 359-368.
- Espinosa E. et Chillet P. (2006):** Immunologie. Ed. Ellipses. Paris. 432p.
- Fleshner M., Brennam FX., Nguyen KT., Watkins LR. et Maier SF. (1996):** RU-486 blocks differentially suppressive effect of stress on in vivo anti-KLH immunoglobulin response. *A. J. Physiol.*, 271, 1344-1352.
- Frih H. (2007):** Etude des effets du stress post traumatique sur Les variations neuro-immuno-endocriniennes chez L'homme, thèse doctoral, Université Badji-Mokhtar Annaba, Algérie. 130p.
- Hermann G., Tovar CA., Beck FM., Allen C. et Sheridan JF. (1993):** Restraint stress differentially affects the pathogenesis of an experimental influenza viral infection in three inbred strains of mice. *J. Neuroimmunol.*, 47, 83-94.
- Konstantinos AP. et Sheridan JF. (2001):** Stress and influenza viral infection: modulation of proinflammatory cytokine responses in the lung. *Respir. Physiol.*, 128, 71-77.
- Lakshmi BVS. et Sudhakar M. (2009):** L'activité des adaptogènes *siceraria Lagenaria* Une étude expérimentale en utilisant des modèles de stress aigu chez le rat. *J. Pharmacol. Toxicol.*, 4, 300-306.
- Lydyard P., Whelan A. et Fanger MW. (2002):** L'essentiel en Immunologie. Ed. BERTL. Paris. 337p.
- Male D. (2005):** Immunologie. Aide mémoire illustré. De Boeck (ed). Bruxelles. Paris. 141p.

Masmoudi J., Maalej I., Kallel D., Brahem J. et Jaoua A. (2007): Stress: Dépression et immunité anti-tumorale. *J.Info. M. Sfax*, 13/14, 1 – 5.

Merendo AM, Quan N., Padgett DA., Sheridan JT. et Marucha PT. (2002). Restraint stress alters the expression of interleukin-1 and keratinocyte growth factor at the wound site: an in situ hybridization study. *J. Neuroimmunol.*, 129, 74-83.

Merlot E. (2003): Modulation de la production de cytokines par l'environnement social et susceptibilité aux infections, thèse doctoral, Institut national agronomique Paris-Grignon, France, 213p.

Merlot E. (2004): Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. *INRA Prod. Anim.*, 17, 4, 255-264,

McGlone JJ., Salak JL., Lumpkin EA., Nicholson RL., Gibson M. et Norman RL. (1993): Shipping stress and social status effects on pig performance, plasma cortisol, natural killer cell activity, and leukocyte numbers. *J. Anim. Sci.*, 71, 888-896.

Minton JE., Coppinger TR., Reddy J., Davis WC. et Blecha F. (1992): Repeated restraint and isolation stress alters adrenal and lymphocyte functions and some leukocyte differentiation antigens in lambs. *J. Anim. Sci.*, 70, 1126-1132.

Moynihan JA. et Ader R. (1996): Psychoneuroimmunology: animal models of disease. *Psychosom Med.* 58, 546-58.

Ollat H. (2003): Les modèles animaux des troubles de l'humeur. *Rev. Neuropsych.*, 19, 17-20.

Parham P. (2003): Le système immunitaire. De Boeck (ed). Bruxelles. Paris. 407p.

Persoons JHA., Moes NM., Broug-Holub E., Schornagel K., Tilders FJH. et Kraal G. (1997): Acute and long-term effects of stressors on pulmonary immune functions. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 17, 203-208.

Porsolt RD. (2000): Animal models of depression: utility for transgenic research. *Rev Neurosci.*, 11, 53-58.

Quan N., Avitsur R., Stark JL., He L., Lai W., Dhabhar FS. et Sheridan JF. (2003): Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in splenocytes of socially stressed male mice. *J. Neuroimmunol.*, 137, 51-58.

Quan N., Avitsur R., Stark JL., He L., Shah M., Caligiuri M., Padgett DA., Marucha PT. et Sheridan JF. (2001): Social stress increases the susceptibility to endotoxic shock. *J. Neuroimmunol.*, 115, 36-45.

Rai D., Bhatia G., Patil G., Pal R., Singh S. et Singh HK. (2003): Effet des adaptogènes *bacopa* (Bramhi). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75, 823-830.

Revillard JP. (2001): Immunologie. 4^{ème} édition. De Boeck (ed). Bruxelles. 600p.

Sapolsky RM., Krey LC. et MCEwen BS. (1986): The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.*, 7, 284-301.

Sapolsky RM., Romero LM. et Munck AU. (2000): How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.*, 21, 55-89.

Shanks N. et Kusnecov AW. (1998): Differential immune reactivity to stress in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: in vivo dependence on macrophages. *Physiol. Behav.*, 65, 95-103.

Sheridan JF., Stark JL., Avitsur R. et Padgett DA. (2000): Social disruption, immunity, and susceptibility to viral infection. Role of glucocorticoid insensitivity and NGF. *Ann. NY Acad. Sci.*, 917, 894-904.

Swanson MA., Lee WT. et Sanders VM. (2001): IFN-gamma production by Th1 cells generated from naive CD4+ T cells exposed to norepinephrine. *J. Immuno.*, 166, 232-240.

Wallgren P., Wilén U. et Fossum C. (1993): Influence of the experimentally induced endogenous production of cortisol on the immune capacity in swine. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 42, 301-316.

Willis-Owen SA. et Flint J. (2006): La base génétique du comportement émotionnel chez la souris. *Eur. J. Hum. Genet.*, 14, 6, 721-8.

Zhang D., Kishihara K., Wang B., Mizobe K., Kubo C. et Nomoto K. (1998): Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes*. *J. Neuroimmunol.*, 92, 139-151.

Zhu GF., Chancellor-Freeland C., Berman AS., Kage R., Leeman SE., Beller DI. et Black PH. (1996): Endogenous substance P mediates cold water stress-induced increase in interleukin-6 secretion from peritoneal macrophages. *J. Neurosci.*, 16, 3745-3752.

Zwilling BS., Brown DH. et Pearl D. (1992): Induction of major histocompatibility complex class II glycoproteins by interferon-gamma: attenuation of the effects of restraint stress. *J. Neuroimmunol.*, 37, 115-122.

Webographie

[1] Mantha M.M. (2004). le système immunitaire : qu'est ce que c'est ?

http://www.Passeport_santé.net/fr/maux/problèmes/Article_internet.aspx?Doc=comprendre-système-immunitaire-mantha-2004 (Consultation le 01/02/ 2010).

[2] Anonyme, (2005). Hématopoïèse

http://enfermeirojr.zip.net/arch2005-07-01_2005-07-31.html (Consultation le 01/02/ 2010).

[3] Wikipedia, L'encyclopédie libre. (2010). Polynucléaire neutrophile.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Polynucl%C3%A9aire_neutrophile (Consultation le 01/02/ 2010).

[4] Tagliasacchi D. et Carboni G. (1997). Cellules Sanguines.

http://www.funsci.com/fun3_fr/sang/sang.htm (Consultation le 01/02/ 2010).

[5] Wikipedia, L'encyclopédie libre (2010). Polynucléaire basophile.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Polynucl%C3%A9aire_basophile (Consultation le 01/02/ 2010).

[6] Anonyme, (1999) les lymphocytes.

<http://www.futurasciences.com/fr/comprendre/glossaire/definition/t/vie/d/lymphocyte187/©aliv-e.com> (Consultation 8/2/2010).

[7] Anonyme, (2000). Immunité.

<http://www.marcpouliot.crchul.ulaval.ca/fileadmin/.../Immunité.ppt>

(Consultation le 30/04/2010).

[8] Anonyme, (2008). L'inflammation.

<file:///G:/Inflammation%20%20Wikipedia.%20the%20free%20encyclopedia.htm>

(Consultation le 03/02/ 2010).

[9] Anonyme, (2008). Les cytokines.

<http://www2.ulg.ac.be/medint/cours8.ppt#286,36,Cytokines> (Consultation le 03/02/ 2010).

[10] Anonyme. (2009). Quelle est la répartition dans l'organisme des réservoirs cellulaires?

<http://www.ulb.ac.be/info/sida/34kelrepartition.html> (Consultation le 26/03/ 2010).

[11] Pr Berthou C. (2009). Anémie.

<http://www.leucemie-espoir.org/IMG/jpg/Doc009.jpg> (Consultation 01/02/2010).

[12] Anonyme, (2010). Stress anxiété.

<http://www.stressanxiete.fr/33/les-differents-types-de-stress-aigu-repete-chronique.html>

(Consultation 21/02/2010).

[13] Anonyme, (2008). Stress et société; lutter contre le stress, une urgence.

http://www.stress-info.info/Files/resume_stress_et_societe.pdf

(Consultation 19/03/2010)

[14] Peacocks A. (2010). 4 Types of Stress.
http://www.articlealley.com/article_1320101_23.html (Consultation 17/03/2010).

[15] Anonyme, (2009). Réponses au stress.

<http://www.pratique.fr/reponses-stress.html> (Consultation 15/03/2010)

[16] Rivière A. et Goder B. (2003). Maturité de sciences cognitives.

<http://www.grappa.univ->

[lille3.fr/~torre/Recherche/Encadrement/Riviere2003/Riviere.html](http://www.grappa.univ-lille3.fr/~torre/Recherche/Encadrement/Riviere2003/Riviere.html) m27bd6d34.png

(Consultation 02/02/2010).

[17] Campagne F. (2000). Le Stress.

<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/cardiologie/stress.asp>

(Consultation 15/02/2010).

[18] Anonyme, (2001). La gestion du stress.

<http://www.ergotonic.net/uploads/images/imagescontenu/gestion-du-stress-11.jpg>

(Consultation 23/03/2010).

[19] Anonyme, (2004). Le stress.

<http://www.alcyon-sophrologie86.org/06%20Stress.html> (Consultation 14/03/2010).

[20] Anonyme, (2002). Les effets du stress.

<http://www.masantenaturelle.com/chroniques/chroniques2/stress-effets.php>

(Consultation 8/2 / 2010).

[21] Bonaz B. (1999). Stress et immunité.

<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/StressImmunit2/Bonaz.html>

(Consultation 24/03/2010).

[22] Bernier P. (2005). Le stress et l'immunité.

<http://www.chironetwork.org/article2%205%205.pdf> (Consultation 19/03/2010).

[23] Bernier P. (2005). Interactions entre le système nerveux et le système immunitaire.

<http://www.chironetwork.org/article7%203%205.pdf> (Consultation 24/04/2010).

[24] Bechter K. et Gaschler K. (2004). Stress et cellules tueuses.

http://www.cerveauetpsycho.fr/ewb_pages/f/fiche-article-stress-et-cellules-tueuses-22172.php

(Consultation 01/05/2010).

[25] Rogers J. (2002). La mesure de l'homme.

<http://www.sanger.ac.uk/about/press/2002/021205.html> (Consultation 29/05/2010).

Produced with Scantopdf

Annexe

Produced by ScanTopDF

Solutions utilisées**Solution de PBS**

Na Cl	8 g
Na ₂ HPO ₄	1,15 g
KH ₂ PO ₄	0,1 g
K Cl	0,1 g
Eau distillée	1000 ml

Solution de lyse

NH ₄ Cl	0,83 g
Eau distillée	100 ml

H Cl 0.1 Normalité

H Cl	0,93 ml
Eau distillée	90,7 ml

Na OH 0.1 Normalité

Na OH	0,4 g
Eau distillée	100 ml

Produced with ScantOPDF