

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

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

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



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Immunologie

Thème : Stress, pathologies et immunité

Présenté par : LABADLA Karima
GUERROUF Kenza

Devant le jury composé de :

Président (e):	Dr. BEDIQUI S	M.C.B	Université 8 mai 1945
Examinataire :	Dr. BOUKEMARA H	M.A.A	Université 8 mai 1945
Encadreur :	Dr. SANSRI S	M.C.B	Université 8 mai 1945

Juillet 2021

Remerciement

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

Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans la précieuse aide de plusieurs personnes que nous tenons à remercier.

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur Dr. Sansri S d'avoir accepté avec toute modestie de nous encadrer et nous avoir accordé sa confiance. Nous lui remercions également pour tout le savoir qu'elle nous a transmis durant notre cursus universitaire.

Merci à ceux qui prennent le temps d'évaluer notre travail, mesdames et monsieur les membres de jury.

Nos vifs remerciements à tous nos professeurs, aux doctorants, techniciens de laboratoires, camarades de classe et personnels du département de Biologie pour leurs contributions à notre réussite.

Nous présentons également notre gratitude à tous nos amis, et membres de la famille qui nous ont soutenus durant l'accomplissement de notre travail. Enfin, nous tenons, à remercier très fort, tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à tous.



Dédicace

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

Avant tout, je dédie ce travail à

A mes parents car ce travail est le fruit de leurs efforts et sacrifices, ils

ont consacré le meilleur d'eux à notre éducation pour faire de nous ce que

nous sommes Aujourd'hui, que dieu les gardent pour nous.

À mes très chères sœurs : Chahra, Widad, djouhaina .

Que Dieu exauce leurs vœux

A toutes mes précieuses amies surtout : Amar,

Rahima, Roumaissa, Amira, Manel, Souad,

Maissa, , Amani, Kholoud, Zahra.

A toute personne qui a contribué de près ou de

loin à la réalisation

de ce travail.

Kenza

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu le tout puissant est enfin achevé ce modeste travail, lequel je dédie à ceux quels que soit les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

- **À mes chers parents**

Je vous remercie pour tout le sacrifice, le soutien, l'amour et l'encouragement que vous me portez et me donnez depuis mon enfance. Merci, Mama, merci Papa. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Que ALLAH le tout puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour

- **À petits-enfants de ma famille**

Ghofrane, Abd ali, Anes.

- **À mes très chères sœurs**

Hanen, Roumaissa, Yasmine, Khawla

Que Dieu exauce leurs vœux

- **À tous mes proches**

Dounia, Karima, Linda, Manel, Zahra.

Merci pour tous les bons moments que j'ai passés avec vous. Les mots ne sauraient jamais exprimer l'étendue de mon affection et ma gratitude

Karima

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction

Chapitre 1 : le stress

1. Historique.....	2
2. Définition du stress	2
3. Physiologie et supports anatomiques du stress	3
4. Les composants du stress	3
5. Les facteurs du stress	4
6. Les types du stress.....	5
7. Les causes du stress.....	6
8. Diagnostic du stress.....	7
9. Les phases du stress	9
10. Les mécanismes du stress.....	10

Chapitre 2 : le système immunitaire

1. Immunité	15
2. Élément du système immunitaire	15
2.1. Organes du système immunitaire	15
2.2. Cellules immunitaires.....	16
2.3. Substances soluble	21
3. Réponse immunitaire	22

Chapitre 3 : Les effets du stress sur le système immunitaire

1. Conséquences du stress sur les cellules immunitaires	24
1.1. Stress et cellules de l'immunité innée.....	24
1.2. Stress et cellules de l'immunité acquise.....	25
2. Stress immunosuppresseur ou immunostimulant	25
3. Influence du stress sur la balance Th1/Th2.....	26
4. Effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire.....	26

Chapitre 4 : Les effets du stress sur l'organisme

1. Du stress normal à la pathologie	27
2. Les effets du stress sur l'organisme	27
2.1. Effet du stress sur le métabolisme.....	27
2.2. Effets du stress sur le système cardiovasculaire	28

2.3. Effets du stress sur l'appareil digestif	28
2.4. Effet de stress sur le système nerveux.....	29
2.5. Les effets aigus du stress sur la mémoire.....	30
2.6. Impact du stress prénatal sur le développement du fœtus et de l'enfant.....	31
3. Les pathologies liées aux stress.....	32
3.1. Stress et maladie auto-immune	32
3.1.1. Stress et le diabète	33
3.2. Stress et obésité.....	34
3.3. Stress et maladies infectieuses	35
3.4. Stress et le cancer	35
4. Traitement du stress	36
4.1. La prise en charge psychologique	36
4.2. Le traitement médicamenteux	37
4.3. Les produits naturels	38

Conclusion

Références bibliographiques

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Distribution des fibres nerveuses sympathiques et parasympathique et principales fonctions associées.	11
02	L'axe corticotrope.	13
03	Les organes lymphoïdes primaires et secondaires.	16
04	Différenciation de la lignée myéloïde.	17
05	Étapes de la lymphopoïèse T.	19
06	Étapes de la lymphopoïèse B.	20
07	Schéma présentatif des deux lignés myéloïde et lymphoïde.	21
08	Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative.	23
09	Modifications structurelles de régions cérébrales impliquées dans la réponse au stress.	30

Liste des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine.

ADH : Hormone Antidiurétique (Antidiuretic Hormone).

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

CD4 : Cluster de Différenciation 4.

CD8 : Cluster de Différenciation 8.

Chaîne H : Chaîne lourde.

Chaîne L : Chaîne légère.

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CRF: Corticotropin Releasing Factor.

CRH: Corticotropin Releasing Hormone.

C3a : Fragment soluble 3 du complément.

C5a : Fragment soluble 5 du complément.

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

EDTA : Acide Ethylène-Diamine-Tétra acétique.

FNS : Formule de Numération Sanguine.

GH : Hormone de Croissance (Growth Hormone).

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

HHS : Hyperglycemic hyperosmolar syndrome.

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

HPV 1: Papillomavirus humain.

HTA : Hypertension Artérielle.

IFN γ : Interféron γ .

Ig : Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

LB : Lymphocytes B.

LT : lymphocyte T.

LTC : Lymphocytes T Cytotoxiques.

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1.

MICI : les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin.

NF- κB: Nuclear Factor kappa B.

NK: Natural Killer.

NPV: Nucleopolyhedrovirus.

NPY: Neuropeptide Y.

OLS : Organes Lymphoïdes Périphériques.

OPL : Organes Lymphoïdes Primaires.

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

PBS: Tampon Phosphate Salin (Phosphate Buffered Saline).

PR : Polyarthrite Rhumatoïde.

SE : Système Endocrinien.

SGA : Syndrome General d'Adaptation.

SI : Système Immunitaire.

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise.

SL : Système Limbique.

SNC : Système Nerveux Central.

SNOS : Système Nerveux Orthosympathique.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

SNS : Système Nerveux Sympathique.

SNOS : Système Nerveux Orthosympathique.

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

Th : Lymphocyte T auxiliaire (T helper).

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

Treg: T-regulatory cells.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide (Peptide Vasoactif Intestinal).

Introduction

Introduction

Le stress est un phénomène normal qui se produit lorsque notre corps ou notre esprit est soumis à une pression. Il s'agit d'un ensemble de réactions physiologiques et physiques normal que l'organisme manifeste en réponse aux diverses sollicitations auxquelles il fait face.

Il y a deux types de stress. Le stress aigu fait partie de notre vie quotidienne et aide notre système de stress à demeurer efficace. Les problèmes surviennent lorsque nous sommes exposés de manière répétée au même stressor ou à différents stressors, sur une base chronique et pour une longue période de temps ; Ce qui conduit par la suite aux maladies non seulement, psychiques et organiques, mais également, aux troubles immunitaires **(Kelley, 1980)**.

Lorsque la situation de stress persiste ou revient fréquemment, l'activation de l'adrénaline est remplacée progressivement par celle du cortisol. Cette hormone, produite elle aussi par la glande surrénale, agit sur le métabolisme glucidique et la régulation de la glycémie, en augmentant la synthèse de glucose par le foie (néoglucogenèse) **(Lazarus, 2020)**.

Le cortisol produit en réponse au stress peut causer un affaiblissement du système immunitaire : le corps devient alors plus susceptible aux agents infectieux, bénins ou graves, et aux différents types de cancer. À un niveau très simple, on sait que les personnes stressées souffrent plus fréquemment du rhume **(Epel, 2018)**.

Notre travail vise à résumer l'effet du stress sur notre esprit corps et immunité, en sommant, une synthèse bibliographique sur des études d'actualités et récentes.

Pour cet effet, notre manuscrit est structuré en quatre chapitres :

- Chapitre 1 : stress.
- Chapitre 2 : Le système immunitaire.
- Chapitre 3: l'effet du stress sur le système immunitaire
- Chapitre 4 : les effets du stress sur l'organisme.



Chapitre 1 :
Le stress

1. Historique

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

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

2. Définition du stress

La majorité des gens définissent le stress comme une pression de temps et en deuxième lieu comme une surcharge de travail pour, eux elle est une forme d'agression et la majorité des gens l'associe à l'état physique et psychique dans lequel il se retrouve suite à ces agents (**Churefa et Chaouche, 2014**).

Stress terme exprimant à la fois l'agression subi par l'organisme et la réaction de ce dernier (**Graziani et Swendsen, 2005**).

Le stress est la réponse de l'homme aux facteurs d'agression organique et psychologique ainsi qu'aux émotions (agréable et désagréable) qui provoquent la rupture d'un équilibre antérieur et nécessitent de ce faire une adaptation (**Bouvard, 2003**).

3. Physiologie et supports anatomiques du stress

Face à un (ou plusieurs) stresser(s), l'organisme met en place différentes réponses, mettant en jeu plusieurs circuits neuronaux, centraux et périphériques, par la libération de médiateurs (Joels et Baram, 2009).

Le système nerveux central et le système nerveux périphérique interviennent à différents niveaux pour que l'organisme se tienne prêt à élaborer une réponse physiologique et comportementale appropriée. Ainsi, la réponse physiologique du stress dépend de l'activation du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) et de l'activation de l'axe corticotrope (ou axe HPA). L'activation du système nerveux autonome est responsable d'un grand nombre de réponses physiologiques préparant l'organisme à faire face au stress comme une vasoconstriction, une augmentation du rythme cardiaque (afin d'augmenter l'afflux sanguin vers les muscles squelettiques et le cerveau), une dilatation des poumons et une diminution des fonctions végétatives (afin de restreindre momentanément les activités superflues, la digestion par exemple). Ce système est soumis à une régulation complexe par le système nerveux central qui dépasse la portée de cette thèse et ne sera pas développé plus en détail. L'organisme met également en place une réponse physiologique par l'activation de l'axe HPA, permettant une réaction en chaîne liée à une succession de libération de neuropeptides (Prévôt, 2015).

4. Les composants 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**, ou sa source : c'est lorsqu'un stimulus d'ordre physique, mental, social ou émotionnel survient et à ce moment là il faut s'ajuster. Le stimulus peut être mineur (contravention) ou important (déménagement), positif (un mariage) ou négatif (un conflit), exceptionnel (une intervention chirurgicale) ou constant (un horaire trop chargé), prévu (un examen) ou inattendu (un accident)... Le stress peut être également d'ordre physiologique, et il peut être causé par des événements comme un médicament, une blessure ou un coup de froid, puisque l'organisme doit modifier sa chimie pour y réagir. Le manque de stimulation peut aussi créer du stress. Mais on se préoccupe surtout, aujourd'hui, du stress lié au mode de vie et

plus particulièrement du stress psychologique et leurs effets immunitaires (Wieduwild et al., 2020).

- **La réaction de stress** : Lorsque le cerveau sonne l'alerte, des réactions physiologiques immédiates : 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. S'ils persistent au-delà du temps nécessaire, ces mécanismes donnent lieu à des malaises immunitaires, physiques et psychologiques (Wieduwild et al., 2020).
- **L'attitude** : L'intensité de la réaction de stress dépend du message envoyé par le cerveau aux glandes endocrines, et donc de la perception qu'a l'esprit du stimulus en question, le fait de le voir comme plus ou moins dangereux, exigeant ou contraignant. Par exemple : un retard de cinq minutes ne crée généralement pas de stress, sauf si on pense qu'on va rater le train, ou si le cerveau imagine un autre scénario catastrophique, ce qui peut être le cas si notre éducation nous a dressés à la ponctualité. Une attitude négative ou des attentes irréalistes donnent également lieu à des problèmes de stress (Wieduwild et al., 2020).

En somme, le stress est une réaction réflexe, tant psychologique que physiologique, de l'organisme devant une situation difficile qui demande une adaptation et qui agit sur le système immunitaire (Idelman et Verdeti, 2020).

5. Les facteurs de stress

5.1. Les stimuli cognitifs

Sont perceptibles par les organes des sens/ le cerveau. Ils sont de nature psychologique (période d'examen, veuvage, rupture sentimentale, décès, maladie, licenciement, déménagement) ou environnementale (chaud/froid, agents toxiques, radicaux libres, allergènes...) (Insaf et al., 2017).

5.2. Concept de stimuli non cognitifs

Fut exposé en 1984 par Blalock, partant du principe que les cellules immunitaires secrètent le même type de molécules que le système endocrinien et répondent à des messager communs, Blalock propose que le système immunitaire fonctionne comme un organe sensoriel réagissant à des facteurs de stress non reconnu par le SNC (au moins consciemment) ou non perçu par les organes des sens : il pourrait s'agir d'infections par des virus, des bactéries, de tumeurs, de lésions tissulaires, de dérèglements hormonaux). Il

existerait ainsi un axe lymphe-corticotrope dans lequel les cellules immunitaires jouant le rôle d'organes sensoriel à divers stimuli stressant, permettraient le déclenchement d'une réponse au stress (Insaf et al., 2017).

6. Les différents types de stress

On distingue 3 types de stress : stress homotypique, stress aigu et stress chronique.

6.1. Stress homotypique

Correspondant à un facteur de stress répété toujours de même nature, du stress hétérotypique qui est une combinaison de différents facteurs. Lors de la première rencontre d'un stress homotypique, la réponse de l'axe HPA est maximale puis elle va rapidement et durablement diminuer. Cette désensibilisation, souvent assimilée à une habitude de l'individu à la situation de stress (Sansri, 2015).

En revanche, le contact avec un stress hétérotypique va renforcer l'intensité de la réponse qui peut perdurer. Ainsi, lorsque des rats sont soumis à un protocole de stress variés et imprévisibles, l'habitude ne s'établit pas (Gaignier, 2014).

6.2. Le stress aigu, ou stress occasionnel

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

6.3. 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, l'immunité 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 (Idelman et Verdeti, 2020).

Les conséquences du stress chronique peuvent être des accès de violence, des maladies cardiaques et immunitaires, et même le suicide. Il peut nécessiter un accompagnement à la fois médicale et psychologique (Idelman et Verdeti, 2020).

7. Les causes du stress

7.1. Les causes biologiques du stress

Le stress peut trouver son origine dans la façon même dont notre corps réagit à notre alimentation ou à notre environnement. Par exemple, les facteurs biologiques du stress incluent:

- Manque d'exercice physique, pas assez de sport.
- Alimentation peu équilibrée: manque de vitamines, trop de café...
- Réaction allergique à certains aliments.
- Changements biologiques tels que la puberté, la ménopause, la vieillesse ou la grossesse.
- Déséquilibres chimiques dans le corps (trop d'acidité par exemple) (**Churefa et Chaouche, 2014**).

7.2. Les causes socio-culturelles du stress

Le stress peut être causé par toute une série de pressions sociales et culturelles comme:

Changement de situation sociale ou changement dans notre quotidien (perte d'un conjoint, licenciement, mariage...) Pression pour se conformer aux règles au sein d'un groupe ou dans un travail, en particulier lorsque le comportement exigé n'est pas celui que l'on adopte habituellement (imaginons par exemple, quelqu'un de timide, que l'on oblige à adopter un comportement très ouvert ou extraverti) :

- Manque de soutien des proches, manque d'écoute de la part de vos amis.
- Pression au travail avec des objectifs difficiles à atteindre.
- Perte d'emploi et isolement (moins de contacts, peu de loisirs) (**Churefa et Chaouche, 2014**).

7.3. Les causes psychodynamiques du stress

Le terme psychodynamique fait référence aux pensées et sentiments qui ont grandi et évolué dans notre inconscient depuis notre enfance. La façon dont nous avons pris à surmonter ou éviter certaines difficultés quand nous étions enfant est encore présente.

Dans nos actions d'aujourd'hui. Les causes psychodynamiques du stress sont souvent inconscientes :

- Des problèmes qui remontent à l'enfance que l'on n'a pas encore résolus se trouvent confrontés à des situations qui nous rappellent des événements stressants de notre enfance.

- Manque de confiance en soi (je n'y arriverai jamais...).
- Se montrer agressif sans raison objective parce que l'on se sent attaqué (égo Menacé...) (**Churefa et Chaouche, 2014**).

8. Diagnostic du stress

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

8.1. Les symptômes du stress

Depuis des années, plusieurs études ont été menées pour évaluer les effets du stress sur la vie quotidienne et sur la santé de l'individu, on trouve des :

8.1.1. Troubles psychosomatiques

Il en est ainsi des affections dermatologiques chroniques (psoriasis, eczéma, pelades....etc.), de certaines affections digestives, le cas de l'ulcère d'estomac qui résulte d'une réduction de la production de mucus estomac servant à protéger les parois de l'estomac contre l'action du suc gastrique sécrété en excès, par des bactéries spécifiques et endocriniennes (diabète, hyperthyroïdie), effet négatif sur le contrôle métabolique des sujets diabétiques (**Boudarene, 2005**).

8.1.2. Troubles physiques

Le symptôme le plus fréquent et le plus sensible est la fatigue, qui n'est pas toujours avouée, ou même camouflée par une hyperactivité compensatrice et qui referme le cercle vicieux. Douleurs diverses et variées, touchant n'importe quel niveau de l'organisme, douleurs digestives, intercostales, céphalées, rhumes, état grippaux (**Hoarcau, 2001**).

8.2. Marqueurs biologiques du stress

Cette partie s'intéresse aux marqueurs biologiques d'évaluation directe du stress. Les marqueurs déterminant les conséquences du stress tels que l'évaluation du stress oxydatif, de l'inflammation, ou des conséquences sur l'immunité seront présentés ultérieurement (**Anne, 2019**).

- **Dosage sanguin**

Le principal inconvénient de la prise de sang est son caractère invasif et stressant. En effet, la contention de l'animal est en soi une source de stress qui peut biaiser les résultats. Cependant la cortisolémie n'est impactée par la manipulation qu'après plusieurs minutes (**Kobelt et al., 2003**). Une prise de sang rapide et efficace permettrait donc l'interprétation

de la cortisolémie. Cependant, la fiabilité de la mesure est contestée en raison des variations journalières (**Russell et al., 2012**).

Le dosage des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) est plus complexe que celui du cortisol, car elles sont libérées et recapturées très rapidement. L'impact des manipulations est donc extrêmement conséquent et les valeurs sont à interpréter avec précaution (**Anne, 2019**).

- **Dosage urinaire**

La récolte d'urine par miction spontanée a le bénéfice d'être non invasif. De plus les paramètres urinaires sont le reflet d'un état antérieur. L'impact d'un stress sur la cortisolurie n'est visible que plusieurs jours après (**Beerda et al., 1999**). Cela pourrait donc être un bon indicateur de stress chronique. Cependant, la concentration hormonale varie selon la dilution des urines, il est donc conseillé d'utiliser le ratio cortisol/créatinine urinaire plutôt que la valeur brute de cortisol pour interpréter le résultat. Enfin, il est recommandé de prélever les urines sur 24h pour une interprétation optimale de la cortisolurie (**Anne, 2019**).

- **Dosage salivaire**

Le prélèvement salivaire est également une méthode non invasive. Cependant de nombreux biais ont été constatés dans le taux de cortisol dû aux variations de composition de la salive. L'excrétion salivaire de cortisol se fait à une vitesse intermédiaire entre celle dans le sang et celle dans les urines (**Kobelt et al., 2003**).

- **Dosage dans les phanères**

Les phanères sont une alternative récente en termes de dosage hormonaux. En effet, la mesure de cortisol dans les poils ou les ongles a été corrélée à celle dans les urines. Cette méthode serait donc un bon indicateur de stress chronique. Les prélèvements ne nécessitent pas de compétence spécifiques et les conditions de prélèvement n'impactent pas le résultat obtenu. Cependant, la concentration mesurée reflète le cortisol sanguin (transfert passif vers le follicule) et le cortisol produit localement (**Russell et al., 2012**). L'inconvénient de cette mesure est la nécessité d'une quantité relativement importante de poils (150 mg minimum, 25 cm²). De plus, une étude chez les chiens montre que la concentration hormonale peut varier selon la couleur de la robe : les poils noirs ont des taux inférieurs de cortisol (**Bennett et Hayssen, 2010**).

9. Les phases du stress (Le syndrome général d'adaptation)

H.Selye désigne le stress comme une pression extérieure susceptible de modifier le fonctionnement de l'organisme, le stress est un ensemble de réactions spécifiques découlant de la confrontation de l'organisme à des situations auxquelles il doit faire face. Selye décrit ensuite trois phases de réaction au stress (**Ficher, 2002**).

9.1. Phase d'alarme

L'organisme mobilise toutes ses ressources pour faire face à l'agression. Dans un premier temps (phase de choc) il ya la surprise de l'agression soudaine et la présence de symptôme d'altération passive de l'équilibre fonctionnel. Dans un deuxième temps (phase de contre choc) il ya la mise en phase de moyens de défense active, le cortex surrénal augmente le volume et présente une activité élevée. Il ya involutions aigue et inversion de la plupart des signes augmentation de la tension artérielle, boule à la gorge ou à l'estomac, anxiété, angoisse de la phase de choc (**Graziani et Swendsen, 2005**).

9.2. La phase de résistance

Le second stade du syndrome général d'adaptation est la phase de résistance. Elle est à caractère plutôt hormonal et met en jeu la libération de facteurs de décharge hypothalamiques, d'hormones hypophysaires et corticosurréaliennes. Ses effets sont moins précoces et moins rapides que ceux de la réaction d'alarme et sont plus ou moins durables.

- La stimulation de l'hypothalamus entraîne la libération de peptides hypothalamiques comme la corticolibérine (CRH), et la vasopressine (AVP), responsable d'une vasoconstriction canalisant l'oxygène pour les muscles.
- Ces peptides hypothalamiques entraînent à leur tour, la libération hypophysaire de l'hormone corticotrope (ACTH), de prolactine et de nombreux peptides opiacés (en partie responsables de l'analgésie induite par le stress).
- La décharge d'ACTH, caractéristique du stress, stimule essentiellement la libération d'hormones glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme et corticostérone chez la souris) par la corticosurrénale. Ces hormones stimulent la néoglucogenèse permettant ainsi une reconstitution des réserves énergétiques. Elles réduisent les phénomènes inflammatoires mais dépriment le système immunitaire. Les glucocorticoïdes libérés à l'occasion d'un stress agissent également sur l'hippocampe, qui contient des récepteurs à ces hormones, notamment dans le cas de stress chronique où on observe une diminution transitoire du nombre de ces

récepteurs. Ce rétrocontrôle négatif limite l'amplitude de la réponse à l'agent stressant.

Un autre résultat de l'action des glucocorticoïdes sur l'hippocampe est de moduler les capacités de mémorisation.

La durée de cette phase de résistance est en fonction du stress et des capacités d'adaptation de l'organisme. En général, l'individu parvient à faire face à une agression et à ses conséquences et retrouve un état physiologique normal. En revanche, si les possibilités de l'organisme sont dépassées, il atteint le stade d'épuisement (**Aurélié, 2002**).

9.3. Phase d'épuisement

Le troisième stade du syndrome général d'adaptation est la phase d'épuisement. Si l'individu subit une répétition chronique d'un agent stressant, il y a hyper-activation de l'axe corticotrope qui se traduit généralement par une augmentation de la taille de la surrénale, une involution du thymus responsable d'un affaiblissement du système immunitaire et par une ulcération de la muqueuse gastrique (**Sansri, 2015**).

Lorsque les capacités sécrétoires en glucocorticoïdes sont épuisées, le taux de glucose s'abaisse, les cellules ne sont plus nourries convenablement et perdent de plus en plus de potassium. Cet effet retentit sur l'état physiologique du coeur, les vaisseaux, le rein et le système immunitaire... et la mort peut subvenir dans un état de collapsus général.

Cet effet a également des répercussions sur l'état mental de l'individu et peut conduire à divers troubles émotionnels et comportementaux.

Dans ce cas de figure, le sujet n'a pas réussi à s'adapter, ses capacités d'ajustement biologique, neurobiologique immunitaire et comportementale sont dépassées, il y a désadaptation. Il bascule alors dans la pathologie et ne peut pas revenir à un état physiologique normal par ses propres ressources (**Aurélié, 2002**).

10. Mécanisme du stress

Lorsqu'un organisme perçoit une menace, deux principaux systèmes sont mis en jeu de manière conjointe : le système nerveux sympathique et l'axe corticotrope.

10.1. Le système nerveux sympathique

10.1.1. Rappel sur le système nerveux

Au sein d'un organisme vertébré, le système nerveux autonome est en charge des fonctions non volontaires (essentiels à l'homéostasie) en opposition au système nerveux somatique. Il se compose de deux parties : le système nerveux sympathique et le parasympathique.

Alors que le parasympathique joue un rôle majeur lors de la phase de repos, le système sympathique est plutôt activé en phase d'action de l'organisme. En effet, l'activation du système sympathique stimule le catabolisme, l'accélération de la fréquence cardiaque, la dilatation des bronches, l'inhibition de la digestion tandis que la stimulation parasympathique aura l'effet inverse.

Le neuromédiateur du système sympathique, la noradrénaline va également stimuler la sécrétion d'adrénaline par la médulla surrénalienne. Ces catécholamines ont une durée d'action courte du fait de leur faible demi-vie (quelques minutes).

Les catécholamines présentes dans la synapse sont recaptées en grande partie par les terminaisons nerveuses et cellules gliales, elles sont soit restockées soit catabolisées et excrétées dans les urines (Bolis et al., 2002).

La répartition anatomique et les principales fonctions des deux voies du système nerveux autonome sont schématisées dans la figure 1 qui suit.

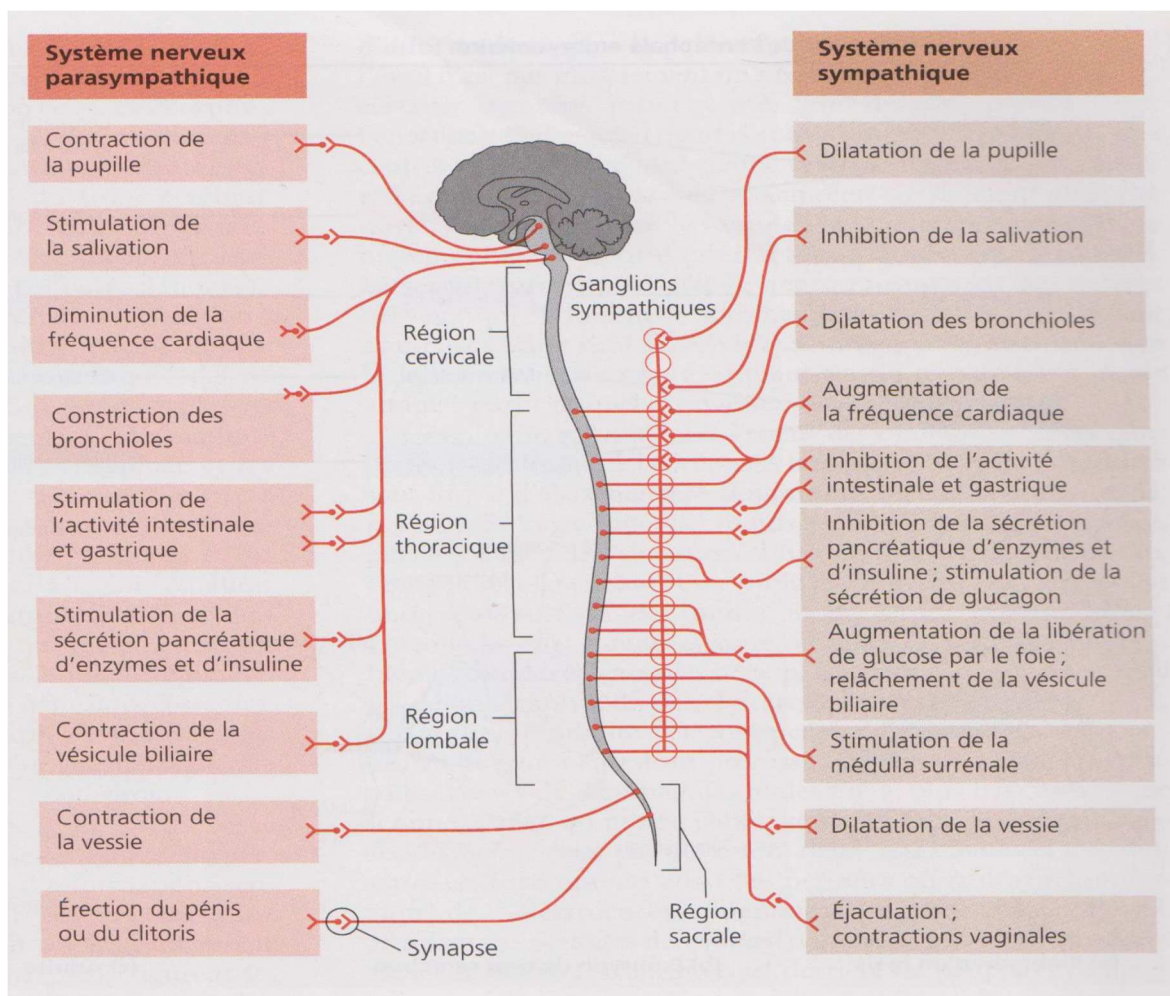


Figure 1 : Distribution des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques et principales fonctions associées (Campbell et Reece, 2004).

10.1.2 Activation du système nerveux sympathique par le stress

Cannon observe deux réactions possibles des chats face à l'introduction d'un agent agresseur représenté par un chien : le combat ou la fuite. Il note que ces réponses sont accompagnées d'une hausse d'une hormone : l'adrénaline. En injectant cette hormone à des félins au repos non exposés à un facteur stressant, il recrée chez ces individus la réponse physiologique observée face à un agent agressant (**Cannon, 1939**). Il avait déjà montré que l'organisme humain réagit à une agression (physique ou psychologique) telle que la faim par une activation du système sympathique et une inhibition du parasymphatique (**Cannon, 1920**).

Suite à ces observations, de nombreuses recherches ont permis de confirmer l'action du système nerveux lors d'un stress chez l'ensemble des vertébrés (**Goldstein, 1987 ; Chrousos, 1992 ; Baum et Contrada, 2010**).

La mise en jeu du système nerveux sympathique peut être considérée comme la 1^{ère} phase du syndrome général d'adaptation : la réaction d'alarme.

10.2. L'axe corticotrope

10.2.1 Rappel sur les corticoïdes

Les glucocorticoïdes sont une classe d'hormones sécrétées à partir de cholestérol par le cortex surrénalien, le principal glucocorticoïde dans l'espèce canine est le cortisol. Cette hormone influe de nombreux mécanismes comme le métabolisme, l'inflammation, le système immunitaire.

La sécrétion de cette hormone est régulée par l'axe corticotrope comprenant l'hypothalamus, l'hypophyse et la surrénale.

Les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus sécrètent une hormone, la CRH (Corticotropin Releasing Hormone) qui va stimuler la libération d'ACTH (Adrenal CorticoTropin releasing Hormone) par les cellules endocrines l'hypophyse (**Vale et al., 1981**). L'ACTH va à son tour stimuler la production de glucocorticoïdes par la zone fasciculée du cortex surrénalien. Les glucocorticoïdes sont capables d'exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus (**Hiller-Sturmhöfel, 1998**). Une représentation schématique de cet axe est proposée dans la figure 2.

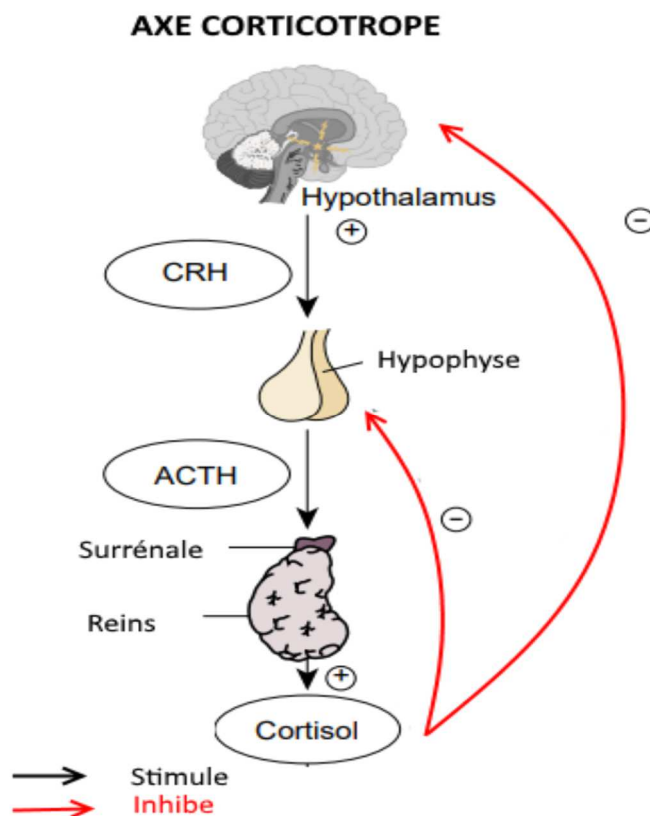


Figure 2 : L'axe corticotrope (Hiller-Sturmhöfel, 1998).

L'activation de l'axe corticotrope engendre dans les minutes qui suivent, une hausse des concentrations en glucocorticoïdes. Ceux-ci atteignent leur concentration maximale dans les heures qui suivent. Leur durée d'action est donc relativement longue et leur catabolisme nécessite un cycle hépatique puis une excrétion urinaire (Pampori et al., 2010).

Chez l'homme la sécrétion de CRH et donc de cortisol, se fait de façon pulsatile selon un rythme circadien avec un pic de cortisol dans la matinée et une chute en soirée (Kaneko et al., 1981). L'espèce canine sécrète également ces hormones de façon pulsatile mais le rythme circadien n'a pas été clairement démontré (Kemppainen et Sartin, 1984 ; Kolevská et al., 2003). De plus le système sympathique est également capable de moduler le rythme circadien de sécrétion des glucocorticoïdes (Jasper et Engeland, 1994).

Lors de l'activation de l'axe corticotrope, l'ACTH stimule également la zone glomérulée de la corticosurrénale. Il y a donc sécrétion d'aldostérone (hormone essentielle à la volémie) mais en moindre quantité.

10.2.2 Sécrétion de glucocorticoïdes suite au stress

Conjointement à l'activation du système nerveux sympathique, il y a stimulation de l'axe corticotrope lors de stress. Selye avait déjà observé une dégranulation du cortex surrénalien dans ces expériences sur les souris (**Selye, 1936**).

Les souris mutées qui n'expriment pas l'un des récepteurs au CRH, le Corticotropin-Releasing Factor Receptor type 1 (CRFR1, essentiel dans l'activation de l'axe corticotrope), montrent moins de signes d'anxiété suite au stress et présentent un taux de cortisol plus bas que la population témoin. A l'inverse les souris déficientes pour le récepteur CRFR2 (rôle régulateur dans l'axe corticotrope), montrent des signes d'hyper-anxiété avec un taux de cortisol plus élevé (**Smith et al., 1998 ; Bale et al., 2000**).

Le rôle du CRH dans les réactions de stress est également démontré chez les primates. En effet, des macaques rhésus placés en situation de stress (introduction d'un mâle inconnu dans une cage adjacente) développent des comportements de défense et de stress (grincement de dent, miction, défécation) au détriment des comportements de reproduction et d'exploration. L'administration orale d'un antagoniste à CRFR1 (antalarmin) inhibe ces modifications comportementales de stress (**Habib et al., 2000**).

Chapitre 2 :
Le système immunitaire

1. Immunité

Le système immunitaire est un système de défense qui nous protège des différents pathogènes .il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de micro-organismes étrangers (**Bergereau, 2010**).

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

2. Eléments du système immunitaire

2.1. Organes du système immunitaire

2.1.1. Organes lymphoïdes primaires (centraux)

Les organes lymphoïdes primaires (OLP) sont composés du thymus, de la moelle osseuse et du foie (chez le fœtus) (**Fig.3**). Ils assurent la production de toutes sortes de cellules immunitaires, ou ils acquièrent leurs maturations. Les lymphocytes T et B proviennent de la moelle osseuse et seules les cellules B s'y différencient mais les cellules T atteignent leur maturation au niveau du thymus (**Janeway et al., 2009**).

2.1.2. Organes lymphoïdes secondaires (périphériques)

Les organes lymphoïdes périphériques (OLS) comprennent les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses de l'intestin, du tractus respiratoire et nasale, du tractus urogénital et d'autres muqueuses (**Fig.3**). Au niveau des OLS les cellules matures et naïves sont retenus ou la réponse immunitaire acquise débute, mais avant cela l'infection déclenche une réponse immunitaire innée (**Janeway et al., 2009**).

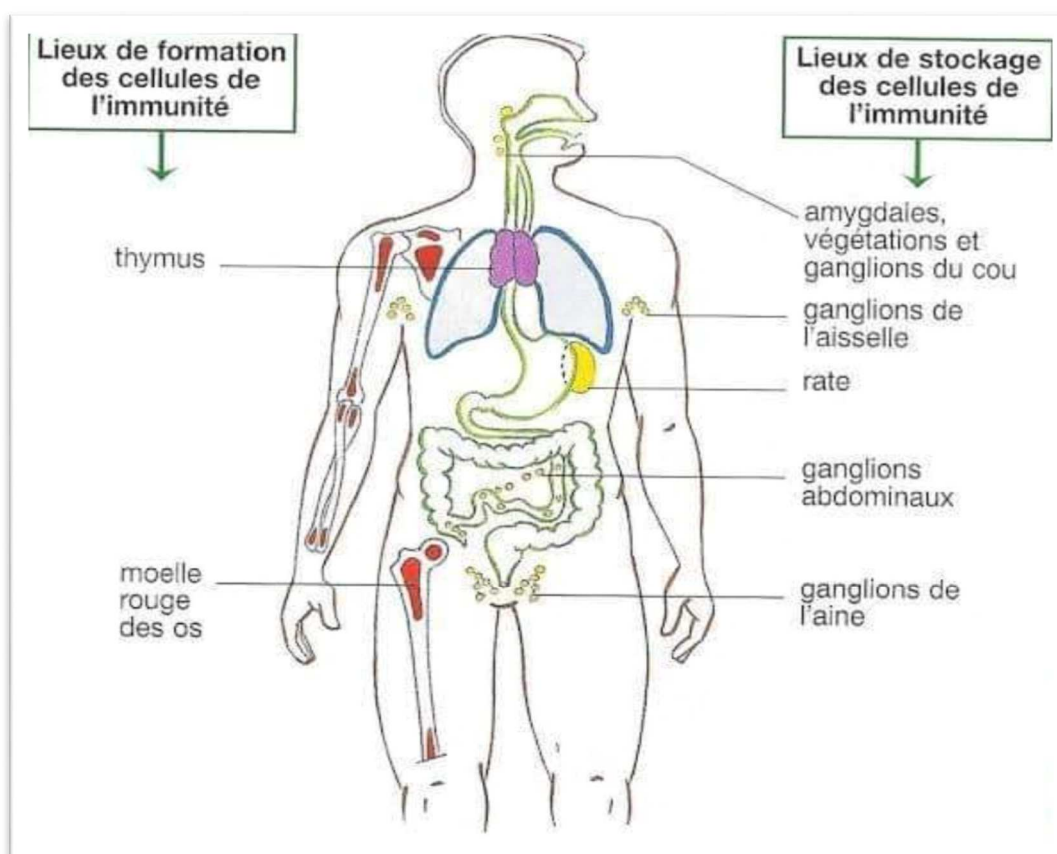


Figure 3 : les organes lymphoïdes primaires et secondaires (**Bergereau, 2010**).

2.2. Cellules immunitaires

Le système immunitaire est constitué de cellules différentes, réparties dans tout le corps. Toutes ces cellules dérivent originellement d'un même progéniteur « la cellule souche hématopoïétique » au cours d'un processus appelé hématopoïèse, donnant naissance à des cellules progénitrices lymphoïdes et des cellules progénitrices myéloïde (**Janeway et al., 2009**).

2.2.1. Lignée myéloïde

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

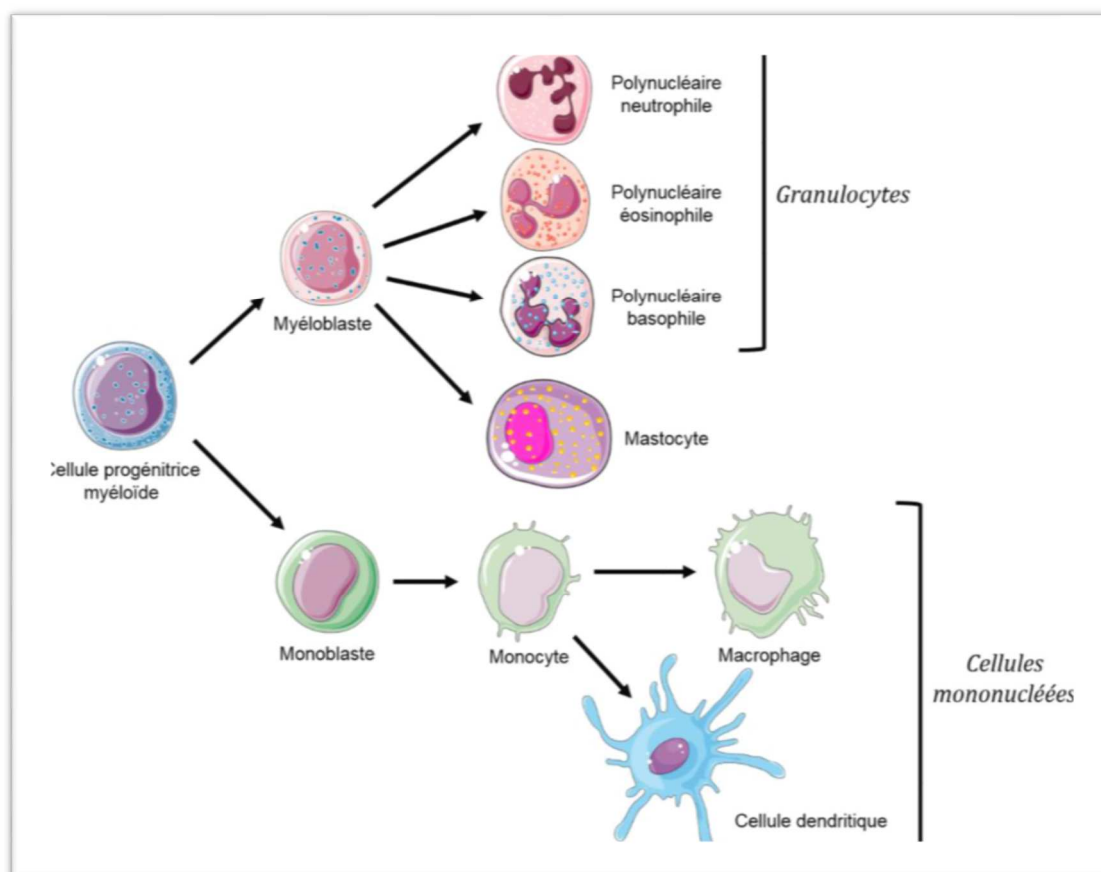


Figure 4 : Différenciation de la lignée myéloïde (**Espinosa et Chillet, 2006**).

2.2.1.1 Cellules monocytaires

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

2.2.1.2 Lignée granulocytaire

Concernant les polynucléaires, Il en existe trois catégories :

- **Neutrophiles**

Ils représentent environ 65 % de l'ensemble des leucocytes du sang, et 99 % des granulocytes. Les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains mais migrent

rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire, ils se trouvent ainsi sur la première ligne de la défense innée où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide (**Parham, 2003**).

- **Basophiles**

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

- **Éosinophiles**

De 2–5 % des leucocytes. Leurs granules contiennent un « noyau cristalloïde » constitué d'une protéine basique et qui peut être libéré par exocytose, causant ainsi des dommages aux agents pathogènes, en particulier les parasites. Les granules contiennent aussi de l'histamine et de l'aryl-sulfatase qui régulent négativement les réactions inflammatoires (**Male, 2005**).

- **Mastocytes**

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

2.2.2. Lignée lymphoïde

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

2.2.3 Lymphocytes T

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

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

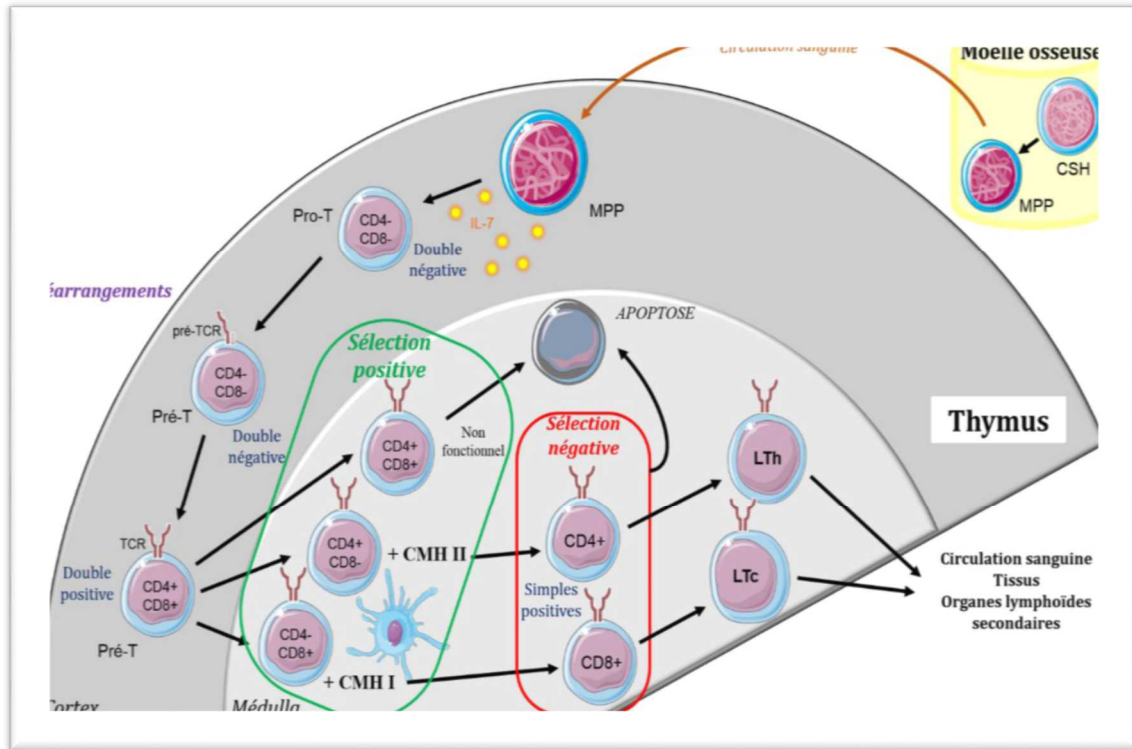


Figure 5 : Etapes de la lymphopoïèse T (Espinosa et Chillet, 2006).

2.2.4 Lymphocytes B

Ils naissent et atteignent leurs maturations au niveau de la moelle osseuse. Ils sont responsables de l'immunité humorale par la production des anticorps après différenciation en plasmocytes et des cellules mémoires, et pour cela les macrophages doivent leur présenter des fragments d'antigène. Chaque LB mature porte a sa surface des immunoglobulines pour un antigène (BCR) (Male, 2005).

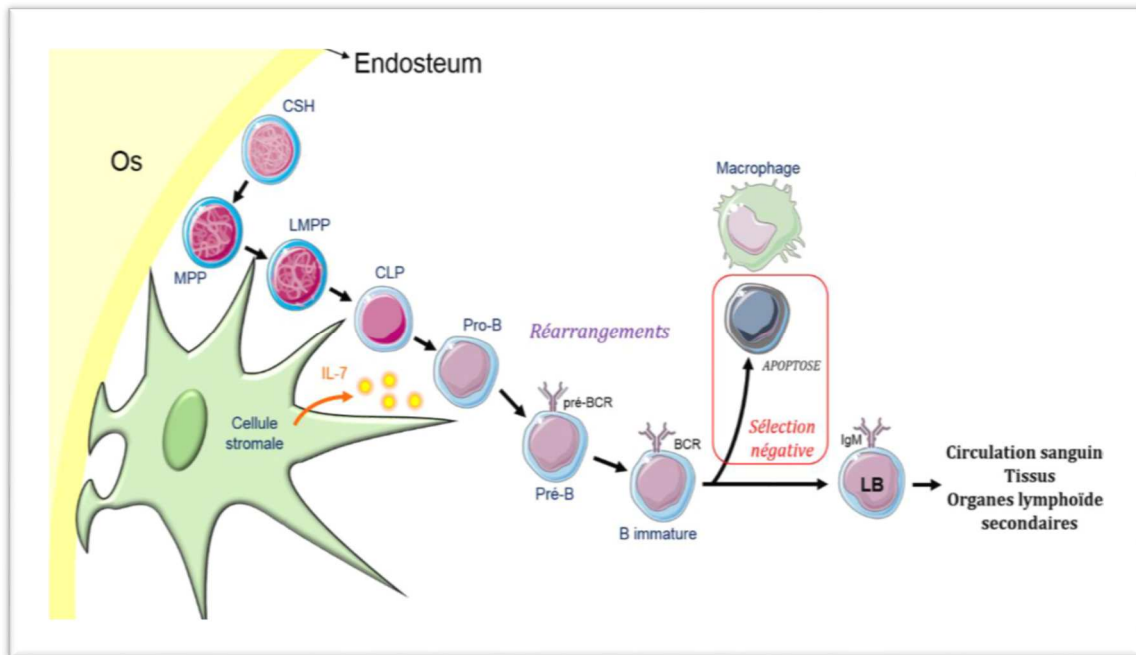


Figure 6 : Etapes de la lymphopoïèse B (Espinosa et Chillet, 2006).

2.2.5 Cellules NK

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

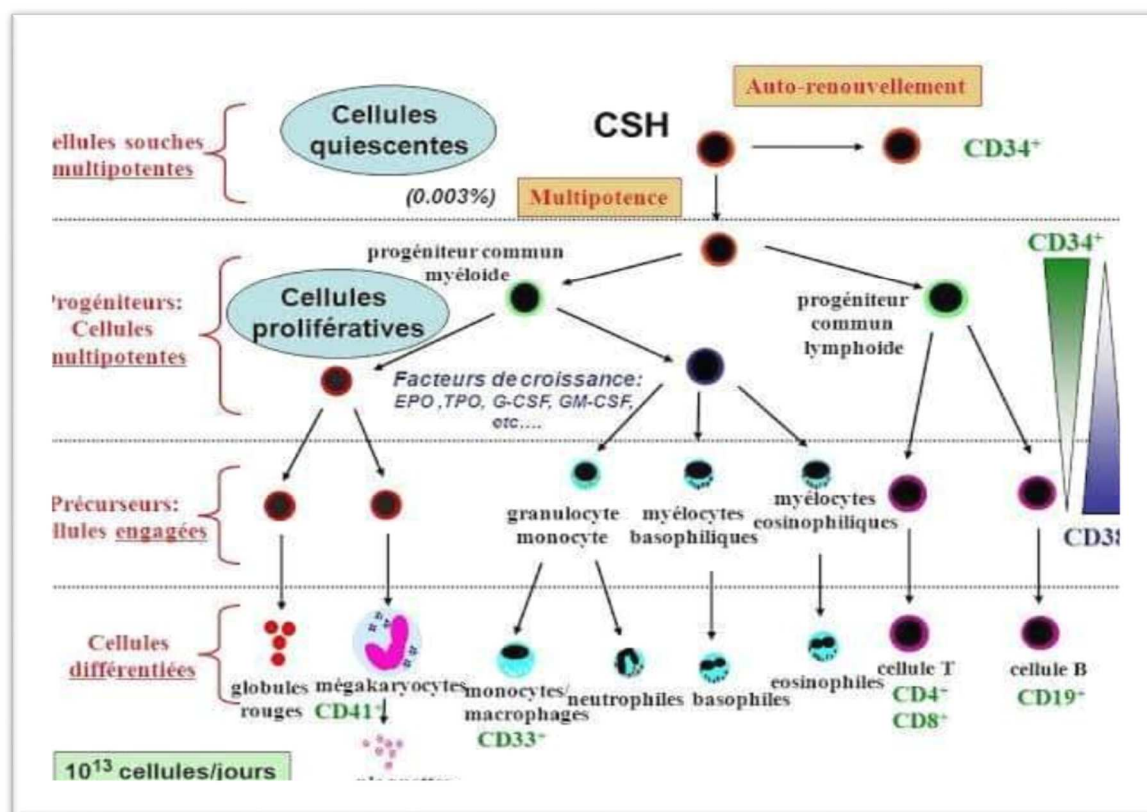


Figure 7: Schéma présentatif des deux lignés myéloïde et lymphoïde (Janeway *et al.*, 2009).

2.3. Substances solubles

2.3.1. Immunoglobulines

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

2.3.2. Cytokines

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

2.3.3. Complément

Il intervient dans l'inflammation, dans l'opsonisation des particules antigéniques et dans la destruction des pathogènes. Ce système est constitué de molécules sériques qui

peuvent être activé selon 3 voies < voie classique >, < voie alterne >, < voie de léctine > (Male, 2005).

3. Réponse immunitaire

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

L'organisme résiste aux pathogènes de deux manières : par la réponse immunitaire innée (ou immunité naturelle) et par la réponse immunitaire adaptative (ou immunité acquise) (Fig.8). Les mécanismes de l'immunité innée sont les premiers à être mis en jeu; toujours présents, ils peuvent être mobilisés rapidement sans toutefois être capables d'éliminer à chaque fois l'infection. Ainsi, la réponse immunitaire innée contient l'infection, en attendant la mobilisation et la contribution plus puissante de la réponse immunitaire adaptative (Parham, 2003).

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

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

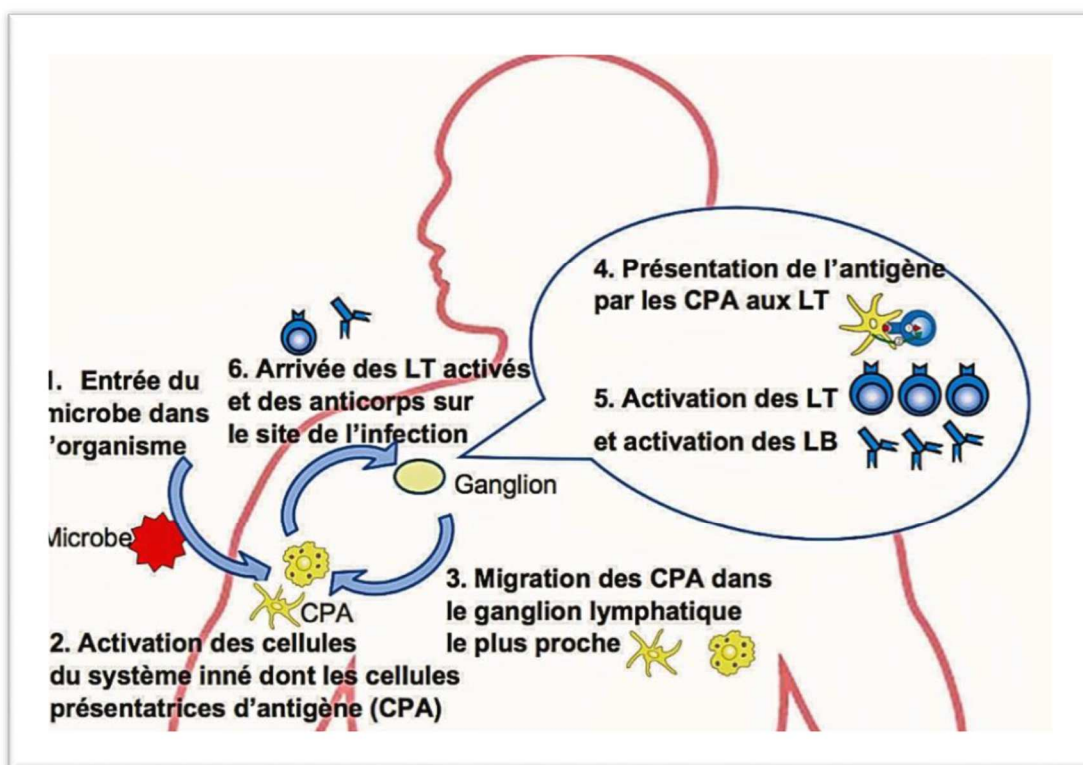


Figure 8 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative (Mathieu et al., 2009).

Chapitre 3 :
**Les effets du stress sur
le système immunitaire**

Conséquences du stress sur l'immunité

Nous avons fait une recherche bibliographique pour synthétiser les connaissances actuelles sur les effets du stress sur l'immunité. Les données sur ce sujet sont très disparates. Elles proviennent d'études réalisées sur des espèces et des lignées d'animaux différentes, utilisant divers facteurs de stress, avec des durées et des fréquences du stress variables.

1. Conséquences du stress sur les cellules immunitaires

1.1. Stress et cellules de l'immunité innée

1.1.1. Sur les cellules NK

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

1.1.2. Sur les neutrophiles

Le stress chronique est associé à une baisse de la capacité phagocytaire des neutrophiles chez les hommes (**Tsukamoto et Machida, 2012**). Cela confirme ce qui avait déjà été observé chez le rat. En effet l'exposition à un stress sonore pendant plusieurs jours diminue la capacité de phagocytose des neutrophiles. Les catécholamines joueraient un rôle central dans ce mécanisme puisque la suppression chirurgicale des médullosurrénales (plusieurs semaines avant le stress sonore) rétablit les capacités phagocytaires (**Brown et al., 2008**).

1.1.3. Sur les macrophages

La capacité phagocytaire des macrophages est également altérée par un stress chronique. L'exposition prolongée au froid chez la souris est associée à une baisse de phagocytose des macrophages et de l'expression du CMH de classe II à la surface des macrophages. Or l'expression du CMH est essentielle pour la présentation antigénique et donc l'activation des LT. De plus, un décalage de la réponse en faveur de la voie Th2 est observé (comme décrit précédemment) avec une baisse de TNF α et d'IL-6 et une hausse d'IL-10 (**Sesti-Costa et al., 2012**).

1.1.4. Le stress module l'activité anti-microbienne

Selon la procédure de stress et le compartiment étudié, le stress diminue ou augmente la production d'oxyde nitrique (NO) (Fleshner *et al.*, 1998; Persoons *et al.*, 1997). L'activité phagocytaire des macrophages spléniques peut être stimulée par un stress aigu (Lyte *et al.*, 1990). Si le stress est chronique, l'activité phagocytaire et la production de NO sont plutôt inhibées (Brown *et al.*, 1993; Palermo-Neto *et al.*, 2003).

1.1.5. Le stress inhibe la présentation de l'antigène aux lymphocytes

Une autre fonction 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 (Hosoi *et al.*, 1998; Zwilling *et al.*, 1990).

1.2. Stress et cellules de l'immunité acquise

En plus de favoriser la réponse immunitaire humorale aux dépens de la voie cellulaire, le stress a aussi un impact sur l'activité lymphocytaire.

1.2.1. Action sur les lymphocytes T

Les personnes en charge d'individus atteints de la maladie d'Alzheimer (appelés aussi « aidants »), montrent des signes de stress associés à un taux de lymphocytes T diminué par rapport à la population témoin (Kiecolt-Glaser *et al.*, 1987). Une baisse du ratio lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T régulateurs est également observé chez ces personnes. Or les lymphocytes T régulateurs inhibent la prolifération des lymphocytes T effecteurs. Donc une baisse de la capacité proliférative des lymphocytes T (Bauer *et al.*, 2000). Autre étude, montre que cette perte de capacité lymphocytaire en situation de stress chronique (restriction spatiale et stimuli sonores) engendre un risque d'infection accrue à la bactérie E.coli. La lymphopénie observée chez les souris stressées s'explique comme chez l'homme par une baisse de la capacité de prolifération des lymphocytes T et une apoptose thymique des lymphocytes T régulateurs (Kiank *et al.*, 2006).

2. Stress immunosuppresseur ou immunostimulant

À petites doses, le stress est bénéfique et fournit l'énergie nécessaire aux organismes pour affronter les difficultés quotidiennes. Il peut parfois augmenter la production d'anticorps (Cocke *et al.*, 1993; Fujiwara and Orita, 1987; Wood *et al.*, 1993) et la prolifération des lymphocytes (Lysle *et al.*, 1990; Wood *et al.*, 1993). Cependant, si les problèmes durent trop longtemps, le stress devient néfaste. Il peut agir

sur le système nerveux sympathique qui contrôle un grand nombre d'activités inconscientes, telles que le rythme cardiaque et la contraction des muscles lisses (**Jean et al 2017**).

3. Influence du stress sur la balance Th1/Th2

Il a été proposé qu'en conditions de stress aigu, la réponse immunitaire basculerait vers un profil de type Th2 (**Elenkov et Chrousos, 1999**). La théorie de la balance Th1/Th2 est séduisante car elle permet d'expliquer 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 autoimmunes, caractérisées par un profil Th2.

4. Effets bénéfiques du stress sur le système immunitaire

La majorité des études ont largement mis en évidence un impact négatif de stress sur le système immunitaire de l'homme ou des animaux. Cependant la prolactine, l'hormone de croissance ou encore l'hormone neurotrophique sont capables d'agir sur les cellules du système immunitaire, à l'inverse des catécholamines et des glucocorticoïdes, ces hormones auraient un effet immunostimulateur. L'hormone de croissance favoriserait la prolifération des cellules lymphoïdes. En agissant comme une cytokine, elle stimulerait ainsi la production d'anticorps, l'activité des cellules NK et maintiendrait l'activité des macrophages. La prolactine stimulerait l'expression du récepteur à l'IL-2, la prolifération des lymphocytes et l'activité des cellules NK.

Enfin, l'hormone neurotrophique favorise la prolifération des lymphocytes et la différenciation des LB en plasmocytes. Cependant, les effets bénéfiques de ces hormones sur le système immunitaire ne sont généralement pas assez puissants pour contrer efficacement les effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes produits massivement lors d'une réponse au stress chronique (**Gaignier, 2014**).

Chapitre 4 :
Les effets du stress sur
l'organisme

2. Du stress normal à la pathologie

Nous avons jusque-là décrit les mécanismes de base du stress, les acteurs moléculaires mis en jeu, les structures impliquées et les systèmes de régulation. Le stress entraîne un nombre de modifications très important sur différentes fonctions comme la régulation des lipides et des sucres, la croissance et le développement, tout aussi bien que le système immunitaire ou encore les fonctions cérébrales. Dans ce manuscrit, nous ne développerons que les impacts sur le système nerveux central. En effet, l'implication du stress et des GC sur des aspects comportementaux est très importante puisqu'ils agissent sur plusieurs composantes vitales comme le sommeil (**Born et al., 1989**), la mémoire et les types d'apprentissage (**Roosendaal et al., 1997; Sandi et al., 1997; Sandi, 2013; Schwabe, 2013**), les troubles de l'humeur (**Lupien et al., 1999; Lupien et al., 2009; Papadopoulou et al., 2015**), la prise alimentaire (**Dallman et al., 2004; Ulrich-Lai et al., 2015**), ou encore les comportements sociaux (**Sapolsky et al., 1997; Cavigelli et Caruso, 2015**).

3. 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 (**Cizza et al., 2009**).

2.1. Effet du stress sur le métabolisme

Le stress a un impact majeur sur l'ensemble du métabolisme cellulaire. Un stress aigu est associé à une perte de poids et un comportement anorexique alors que le stress chronique est associé à une prise de poids chez l'homme (**Rabasa et Dickson, 2016**).

Comme son nom l'indique, les glucocorticoïdes sont des hormones hyperglycémiantes qui vont stimuler la néoglucogénèse et inhiber l'action de l'insuline. Lors de stress chronique, la glycémie reste élevée même à 27 jeun. Cela peut entraîner des résistances à l'insuline. Chez l'homme, le stress est d'ailleurs connu comme un facteur de risque du diabète de type 2 (**Novak et al., 2013**).

Le catabolisme protéique via les glucocorticoïdes engendre une réduction de la masse musculaire, une atrophie des tissus lymphoïdes et du tissu de soutien de l'os. Le stress est associé positivement à l'ostéoporose chez l'homme (**Cizza et al., 2009**).

2.2. Effets du stress sur le système cardiovasculaire

Sous l'effet de l'adrénaline, la cour 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 sévère d'anxiété, on assiste souvent à des risques d'attaques cardiaques (**Rabasa et Dickson, 2016**).

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 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 (**Cizza et al., 2009**).

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 produirait. Ces agents coagulants contribuent à épaissir le sang et augmentent le risque de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux (**Rabasa et Dickson, 2016**).

2.3. Effets du stress sur l'appareil digestif

2.3.1. Stress et la flore intestinale

Les corps de la plupart des animaux sont peuplés par des organismes génétiquement très complexes et diverses communautés de micro-organismes. La majorité de ces microbes se trouvent dans les intestins où ils sont largement stables et interagissent positivement avec leur hôte. Une étude a montré que l'exposition au stress a des répercussions sur la stabilité de la flore et conduit à la translocation bactérienne. L'importance biologique de ces modifications, toutefois, n'est pas bien comprise. Dans la même étude, les souris ont été exposées à un stress social, pour induire l'augmentation des cytokines circulantes et l'amorçage du système immunitaire. L'exposition de stress a considérablement modifié la structure communautaire de la flore, en particulier lorsque cette dernière a été évalué immédiatement après l'exposition au stress. Plus particulièrement, l'exposition de stress diminue l'abondance relative des bactéries du genre

Bacteroides, tout en augmentant l'abondance relative de bactéries du genre Clostridium. Le stress a également augmenté les taux circulants d'IL-6 et MCP-1, qui étaient significativement corrélées avec les changements de stress à trois genres de bactéries (Coprococcus, Pseudobutyrvibrio et Dorea). Ces données montrent que l'exposition à un stress affecte de façon significative les populations de bactéries dans les intestins (**Bailey et al., 2011**).

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

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

2.4. Effet de stress sur le système nerveux

De nombreuses structures voient leur fonctionnement modifié après un épisode de stress chronique (**Fig.9**) (**Roosendaal et al., 2009**). Ces modifications touchent principalement des structures impliquées dans la régulation de l'axe HPA. De plus, de nombreuses autres perturbations comportementales, physiologiques et psychologiques sont à mettre au compte des dérèglements stéroïdiens comme l'insomnie (**Chrousos et al., 2000; Buckley et Schatzberg, 2005**), les troubles de l'humeur (**Seney et al., 2012; Cattaneo et Riva, 2015**), les troubles mnésiques (**Tronche et al., 2010b; Tomar et al.,**

2014) ou encore les comportements addictifs (assuétude) (Koob, 2008; Sinha, 2008). De plus, nous pouvons observer des modifications de la régulation de l'axe HPA avec le vieillissement (Sapolsky et al., 1986; Aguilera, 2011; Garrido, 2011) qui seraient d'autant plus exacerbées chez des sujets présentant les premiers signes de la maladie d'Alzheimer (Campbell et al., 2015).

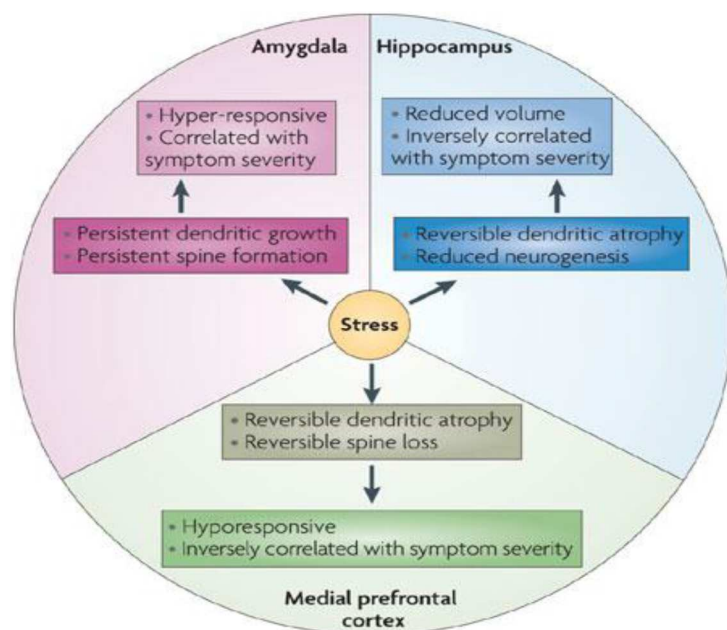


Figure 9 : Modifications structurelles de régions cérébrales impliquées dans la réponse au stress (Roosendaal et al., 2009).

Le stress entraîne des modifications dendritiques, ainsi que des changements de sensibilité dans le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale. L'hippocampe présente un volume réduit principalement associé à une diminution de la neurogenèse et à une atrophie dendritique réversible. Le cortex préfrontal médian présente lui aussi une atrophie dendritique réversible. Enfin, l'amygdale présente une hyperactivité associée à une augmentation du nombre de dendrites persistante (Roosendaal et al., 2009).

2.5. Les effets aigus du stress sur la mémoire:

Des études de notre laboratoire ont montré que l'exposition à un stress aigu peut aussi mener à des troubles transitoires de mémoire et ce, autant chez l'adulte jeune que chez la personne âgée. Ces résultats ont d'importantes implications pour le milieu médical car ils suggèrent que les environnements dans lesquels on rencontre les personnes âgées pour différents tests cliniques pourraient, s'ils ne sont pas contrôlés pour les facteurs du C.I.N.É., causer une réponse aiguë de stress et mener à des troubles de mémoire

artéfactuels chez la personne âgée. Une étude récente effectuée par notre groupe a permis de démontrer que lorsqu'une personne âgée est testée dans un environnement qui ne lui est pas favorable, le stress induit par cette situation diminue significativement sa performance mnésique lorsque comparé à un individu plus jeune. Toutefois, lorsque la mémoire de la personne âgée est testée dans un environnement qui lui est favorable, la performance mnésique des personnes âgées est aussi bonne que celle de personnes jeunes (**Lupien, 2011**).

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

2.6.1. Conséquences cognitives et neurologiques

Les conséquences cognitives et neurologiques du stress prénatal que nous retrouvons chez l'enfant sont des difficultés au langage et un QI plus bas. Ils ont de moins bons scores à l'échelle d'évaluation néonatale de Brazelton qui consiste en un examen clinique réalisé par les parents visant à évaluer le comportement, les réflexes et les compétences du nouveau-né afin d'en révéler ses vulnérabilités. De moins bons scores sont également présents à l'examen neurologique, au score d'Apgar et au niveau des états comportementaux. Le score à l'échelle de développement de Bayley est plus mauvais, celui-ci évaluant cinq domaines de développement : cognitif, moteur, verbal (expressif et réceptif), socio-émotionnel, adaptatif (**Brouwers et al., 2001**).

2.6.2. Conséquences comportementales et psychoaffectives

Les conséquences du stress prénatal retrouvées chez l'enfant dans les études sont des interactions perturbées avec leur mère, des troubles de l'attention, une hyperactivité, une irritabilité, un tempérament difficile, des troubles au niveau du sommeil, des pleurs excessifs, une impulsivité, des problèmes comportementaux et émotionnels. Il est retrouvé chez les nouveau-nés de mères anxieuses ou dépressives des taux de cortisol élevés (**Diego et al., 2005**).

2.6.3. Différence entre stress au début de grossesse et en fin de grossesse

Il faut noter que le cortisol produit par le stress serait bon pour le développement du cerveau s'il est produit en quantité modérée. En effet, un développement cognitif optimal a été observé chez des enfants ayant été exposés à des faibles taux de cortisol en début de grossesse mais des forts taux en fin de grossesse. Un stress prénatal en début de grossesse aurait un impact négatif sur le développement cognitif de l'enfant alors que le stress en fin

de grossesse lui aurait un effet sur le développement émotionnel et comportemental (O'Connor *et al.*, 2003).

3. Les pathologies liées aux stress

Pour une grande partie de la population le stress a un impact sur la santé, en fragilisant les réactions défensives aux pathogènes extérieurs. Des études sur la prévalence des pathologies confirment cette assomption.

3.1. Stress et maladie auto-immune

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

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

Dans un travail de synthèse bibliographique, Briones-Buixassa a repris l'ensemble des études portant sur la sclérose en plaque et son lien suspecté avec le stress. Il en conclut qu'un stress d'intensité importante, récurrent ou chronique est lié à une progression clinique plus rapide (Briones-Buixassa *et al.*, 2015).

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

Le stress chronique est associé à une exacerbation de certaines maladies auto-immunes et à l'inhibition d'autres. Cela peut s'expliquer par les deux types de maladies auto-immunes, en effet, certaines sont favorisées par une réponse Th1 (comme le diabète type 1 par exemple).

3.1.1. Stress et le diabète

3.1.1.1. Le diabète

Lorsqu'en parle de diabète, on ne trouve pas un seul diabète mais des diabètes. Il désigne un état au cours duquel les liquides absorbés semblent traverser immédiatement l'orgasme et s'éliminer par les urines. Au niveau de ces dernières se passe le filtrage environ de 150 litres d'eau et une certaine quantité de substances : le glucose, sels essentiels, urée..., ces liquides filtrés vont subir une action de réabsorption au fur et à mesure de leur progression dans le tubule rénal. Les mécanismes de ces échanges sont sous le contrôle de certaines hormones qui agissent d'une façon spécifique. La perturbation de ces mécanismes est à l'origine de l'apparition de trois grandes maladies : le diabète insipide, le diabète, le diabète sucré (**Khiati M, 1993**).

Le diabète sucré est une maladie où le taux de sucre (glycémie) dans le sang est anormalement élevé à cause d'une production d'insuline insuffisante. Il est dû à une destruction auto-immune des cellules B et de pancréas (**Grimaldi A, 2009**).

3.1.1.2. Effet du stress sur le diabète

De très nombreuses pathologies somatiques seraient associées au stress. Selon A. O'Leary (1990), il serait difficile de douter de l'importance des facteurs psychologiques (émotion vécues face à une situation, traits de personnalité et la façon de gérer le stress) dans l'apparition et l'évolution de la maladie (**Berger, 2009**).

Diverses études réalisées par exemple sur des patients diabétiques, montrent que le stress perçu est un facteur de pronostic défavorable. Ce sont des stress quotidiens et (non les événements ponctuels) qui ont un effet négatif sur le contrôle métabolique des sujets diabétiques DID et DNID, cet effet étant plus marqué pour les mesures de stress perçu. En revanche et malgré des croyances tenaces, les événements de vie et le stress perçu n'ont pas démontré leur rôle déclencheur vis-à-vis du diabète (**Bruchon-Schweitzer et Bruno, 2006**).

Le stress est incontournable dans le diabète comme en attestent les enquêtes sur la qualité de vie des diabétiques. Peur de l'hypoglycémie, incompréhension d'un résultat de glycémie aberrant, angoisse des complications à long terme, inquiétude sur la glycémie d'aujourd'hui qui annonce le risque de demain. Le problème se situe dans la façon de s'adapter au stress, quelle sera la stratégie utilisée ? Le registre est large certains diabétiques utilisent une approche rationnelle de type résolution de problème : « ma glycémie est trop élevée. Pourquoi ? Que puis-je modifier à mon traitement ? ». D'autres recourent à une stratégie dite d'évitement, moins efficient : « mon diabète n'est pas très bien équilibré, mais il ya plus implorant dans la vie... » (Popelier, 2006).

3.2. Stress et obésité

Le stress peut se mesurer de façon objective par le cortisol (Goodman et al, 2017). Il s'agit d'une importante caractéristique de l'obésité (Adam et Epel, 2007; Chao et al., 2015; Foss et Dyrstad, 2011; Rodriguez et al., 2015; Scott et al., 2012).

En effet, le cortisol ainsi que le stress chronique prédisent le gain de poids à long terme (Chao et al., 2017) et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est plus actif avec l'augmentation du pourcentage de gras corporel, et ce tant lorsque le cortisol est mesuré au réveil qu'en termes de réactivité (Rodriguez et al., 2015).

De plus, une revue systématique de la littérature a montré qu'un IMC élevé est associé à davantage de stress, et ce peu importe si le stress était mesuré de façon objective (par le biais de marqueurs biologiques) ou subjective (par le biais de mesures auto-rapportées; Moore et Cunningham, 2012). Par contre, sur les quatorze études recensées dans cette revue de littérature, trois ont trouvé cette relation seulement chez les femmes dans leur échantillon (Hellerstedt et Jeffery, 1997; Laitinen et Sovio, 2002; Sujoldžić et De Lucia, 2007).

De plus, l'obésité abdominale semble particulièrement associée à la réactivité du cortisol, davantage que l'obésité périphérique (Rodriguez et al., 2015). Par ailleurs, bien qu'il existe bel et bien un effet direct du stress sur l'IMC, il a été démontré qu'un effet indirect coexiste avec celui-ci. En effet, une étude a démontré que le craving pour la nourriture médie partiellement la relation entre le stress et l'IMC (Chao et al., 2015).

3.3. Stress et maladies infectieuses

3.3.1. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le sigle VIH désigne le virus de l'immunodéficience humaine. L'infection par le VIH est causée par le virus qui s'attaque au système immunitaire.

Le système immunitaire a comme fonction de défendre l'organisme contre les infections, et sa destruction graduelle fait que le corps devient plus vulnérable aux infections. Des maladies graves peuvent alors se développer. On appelle ces maladies «maladies opportunistes», parce qu'elles profitent de la disparition de l'immunité pour se développer.

Lorsqu'une personne a une ou plusieurs maladies de ce type, on dit alors qu'elle a le Syndrome d'Immuno Déficience Acquis (SIDA) (**Roosendaal et al., 2009**).

3.3.2. Stress et le VIH

Étant donné son effet immunodépresseur, le stress est d'une importance particulière pour les personnes atteintes du VIH/sida. Certaines études montrent que le stress chronique, de même que les traumatismes et la dépression, peuvent tous contribuer à augmenter la charge virale et diminuer le taux des CD4, ce qui risque d'accélérer le développement du VIH.

Le stress est une réalité pour les personnes séropositives. Les nombreux rendez-vous, les traitements pharmaceutiques, et les effets secondaires comportent chacun un stress associé à vivre avec une maladie chronique. Les personnes séropositives font souvent face à la stigmatisation et à la discrimination, qui s'ajoutent à l'impact du stress « habituel » de la vie. Vu ses effets sur la propagation du virus dans le corps et du développement de la maladie, il est extrêmement important que les personnes séropositives se trouvent des moyens d'appivoiser les symptômes et gérer les causes du stress (**Grochocinski, 2010**).

3.4. Stress et le cancer

Le stress (perte d'un proche, problème au travail, divorce...) est associé à une plus forte prévalence de certaines tumeurs : cancer colorectal en Australie (**Kune et al., 1991**) cancer du sein en Finlande (**Lillberg et al., 2003**). Une étude expérimentale chez le rat a permis de mettre en évidence l'impact du stress chronique sur l'apparition de tumeur. Les

animaux ont reçu un agent carcinogène par injection, puis certains ont été immobilisés plusieurs heures par jours. Le taux d'hépatocarcinome et la taille des lésions hépatiques sont supérieurs chez les animaux qui ont été confinés (**Laconi, 2000**). De même, Saul a exposé des rongeurs à un faible taux d'ultraviolet B, trois fois par semaine pendant 10 semaines. Certaines des souris sont également dans une situation de stress chronique (restriction spatiale 4 à 6 semaines). La survenue des tumeurs (carcinome) était plus précoce chez les souris stressées et le taux de lymphocytes protecteurs plus faible (**Saul et al., 2005**).

4. Traitement du stress

Le traitement des troubles dus au stress associe souvent une prise en charge psychologique et un traitement médicamenteux.

4.1.1a prise en charge psychologique

Qui vise à aider la personne à atténuer la source du stress ou à l'affronter plus efficacement.

4.1.1. La thérapie comportementale et cognitive

Apprendre à identifier, évaluer et répondre aux pensées et aux croyances irrationnelles, l'utilisation d'une variété de techniques pour changer la pensée, l'humeur et le comportement encourage l'auto observation et les efforts personnels, le TCC et le traitement de choix dans les programmes de gestion de stress.

4.1.2. Les techniques d'adaptation

Nous avons plusieurs techniques qui visent à atténuer le stress : la relaxation, la respiration, l'affirmation de soi...

4.1.2.1. La relaxation

Plusieurs techniques de relaxation interviennent directement sur les processus biologiques qui permettent aux individus ayant tendance à être trop sur le versant agressif de réduire les tensions déclenchées par une situation stressante de calmer l'anxiété, les épisodes d'angoisse ou les états de panique et nous avons comme un exemple la relaxation de Jacobson.

4.1.2.2. Affirmation de soi

Développer les compétences sociales, l'efficacité relationnelle pour les sujets présentant des comportements affirmés et défini comme une libre expression de ses droits, exprimer ses propres droits, son propre point de vue positif et négatif, exprimer ses émotions négatives de façon adaptée, mettre ses limites et réduire la pression sociale (dire non, exprimer son opinion clairement (**Laurence et Sander, 2010**)).

4.2. Le traitement médicamenteux

Plusieurs classes de médicaments sont utilisées lorsque l'on craint de voir apparaître une pathologie liée au stress :

4.2.1. Les antidépresseurs

Ils sont efficace dans plus de 70 % des cas traités sont indiqués dans les troubles anxieux, stress post traumatique mais elle provoque des effets secondaires comme trouble du sommeil, troubles digestif. Les antidépresseurs ne sont efficaces qu'après 10 à 20 jours de traitement, ce traitement est utilisé en collaboration avec un anxiolytique qu'a un effet immédiat pour hâter le soulagement des symptômes (**Lebel, 2011**).

4.2.2. Les anxiolytiques/tranquillisants

Il existe deux types des anxiolytiques les carbamate (Equanil) et Les benzodiazépines. (Valium, tranxene) qui ont caractérisé par son action, le relâchement des muscles (myorelaxant) Indiqué aussi dans l'instabilité émotionnelle et pour l'amélioration du sommeil... (**Churefa et Chaouche, 2014**).

4.2.3. Corticoïdes et A.C.T.H

Interviennent dans le mécanisme hormonal du stress physiologique ; lorsque l'on redoute une sursimulation menaçant l'homéostasie, on a recours à ces composés. Une difficulté provient du fait que ces substances affaiblissent les défenses naturelles de l'organisme, leur maniement donne souvent lieu à discussion. Les glucocorticoïdes exercent deux effets :

- **Un effet périphérique** : cet effet peut être favorable en mettant davantage de glucose à la disposition des tissus, en améliorant la perfusion tissulaire en antagonisant des médiateurs de la réaction inflammatoire, en stimulant les synthèses

protéiques, particulièrement au niveau du foie, en freinant la libération d'A.C.T.H et en régulant la fonction de leucocytes impliqués dans les réactions immunologiques, certains corticostéroïdes favorisent la résistance à la douleur.

- **Un effet central** : au niveau du système nerveux central, les glucocorticoïdes freinent la libération des opiacés endogènes, opiacés qui participent également à la production de CRF, d'A.C.T.H et d'A.D.H or ces peptides qui ont des effets sur le comportement, les glucocorticoïdes ne semblent pas actifs sur les noradrénalines et d'adrénaline dont les taux augmentent en situation de stress. (Bloch et al, 1991).

4.2.4. Les Benzodiazépines

La consommation élevée de benzodiazépines dans nos civilisations industrielles est souvent attribuée au grand nombre de stress dans la vie moderne. Ce raisonnement est discutable, pour nombre d'auteurs, médecins ou pharmacologues, le stress n'est pas un simple équivalent de l'anxiété, dont les benzodiazépines diminuent le niveau, ils n'antagonisent pas l'ensemble des signes neurovégétatifs, l'augmentation du taux de catécholamines circulantes ni l'hyperfonctionnement de l'axe H.H.S induit par le stress (Bloch et al, 1991).

Il y a aussi d'autres médicaments qui agissent sur les neurotransmetteurs qui influencent sur l'humeur (la dopamine et la sérotonine), et les neuroleptiques sont destinés pour l'anxiété sévère.

4.3. Les produits naturels

- **La valériane** : est utilisée pour améliorer le sommeil, réduire l'anxiété et le stress, améliore aussi l'humeur.
- **Le millepertuis** : il est efficace dans le traitement de la dépression, ce produit est utilisé pour accroître l'énergie et traiter les variations (Churefa et Chaouche, 2014).

Conclusion

Conclusion

Le stress se caractérise par une décharge hormonale adaptée à des dangers brefs, de caractère vital, qui nécessite la fuite ou l'attaque. L'adrénaline et le cortisol mobilisent les ressources de l'organisme pour une réponse courte, de nature motrice : le combat ou la fuite.

En revanche, face à des situations dangereuses ou perçues comme telles de longue durée, comme l'épuisement professionnel ou une pandémie virale, l'excès de sécrétions hormonales entraîne une altération de la réaction inflammatoires et une baisse de la réponse immunitaire.

Vue la pandémie mondiale du SARS-cov-2, notre travail s'orientait obligatoirement vers une recherche bibliographique, et nous avons conclu que le stress inhibe la réaction immunitaire innée à l'agression virale, et diminue les défenses de l'organisme. Il est donc important, afin de soutenir sa fonction immunitaire et éventuellement-affronter le SARS-Cov -2 dans les meilleurs conditions de gérer la tension physique généré par l'épidémie. C'est un challenge difficile, puisque des situations comme la privation de liberté de mouvement, l'isolement social, liées au confinement, sont connues comme extrêmement stressantes.

Il entraîne aussi, des modifications très importantes sur différentes fonctions, non seulement, le système immunitaire, mais également, dans la régulation des lipides et des sucres, la croissance et le développement, le sommeil, la mémoire et les types d'apprentissage, les troubles de l'humeur, la prise alimentaire, ou encore les comportements sociaux. Ce qui pourrait engendrer plusieurs maladies, tels que cardiovasculaires, l'appareil digestif, et même des maladies auto-immune.

Pour cette raison nous sommes persuadées que notre recherche mérite d'éventuelles poursuites. À cet effet, nous proposons d'approfondir cette étude par une recherche sur l'impact des plantes médicinales relaxante sur le système immunitaire, taux des macrophages, lymphocytes et plasmocytes, ainsi en comparant le taux du cortisol chez des rats témoins et stressés.



**Référence
bibliographie**

- Adam TC. ET Epel ES. (2007) :** Stress, eating and the reward system. *Physiology and Behavior* ; 91(4) : 449-458. Doi ; 10 :1016.
- Akiyama I., Yoshino O., Osuga Y., Shi J., Takamura M., Harada M. ET Kozuma S. (2014) :** The role of bone morphogenetic protein 6 in accumulation and regulation of neutrophils in the human ovary. *Reproductive Sciences* ; 21(6) : 772-777.
- Algava. (2011):** Stress au travail et santé. Situation chez les indépendants. Paris : Les éditions INSERM.
- Anne MCM. (2019) :** Effet du stress sur le système immunitaire des d'utilité. *École nationale Vétérinaire d'alfort* ; 23-24.
- Aurélie C. (2002) :** Etude des effets du stress sur les processus de restitution mnésique chez la souris normale ou alcoolisée : approches comportementale, pharmacologique et neurobiologique. *Université de bordeaux 1* ; 12-13.
- Bailey M. (2012) :** Evolution of the immune system at geological and local scales. *Current Opinion in HIV and AIDS* ; 7(3) :214-220.
- Baily., Michael T., Scot E. Dowd., Jeffrey D., Galley., Amy R. Hufnagle., Rebecca G. Allen. ET Mark Lyte. (2011):** Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity* ; 25 (3): 397-407.
- Balet L., Contarion A. ET Smith GW. (2000) :** Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature Genetics* ; 24(4) : 410-414.
- Baranowski T., Thompson WO., Durant RH., Baranowski J. ET Puhl J. (1993) :** Observations on physical activity in physical locations: Ager gender, ethnicity, and month effects. *Research quarterly for exercise and sport*.
- Baron R. (2001) :** L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences* ; 17(12) : 1260-1269.
- Baum A. ET Contrada R. (2010) :** The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health. Springer Publishing Company.
- B'chir W. (2013) :** Etude du rôle de la voie eIF2 α /ATF4 dans la régulation de l'expression des gènes de l'autophagie lors d'une carence en acides aminés (Doctoral dissertation, Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I).
- Beerda B., Schilder MB., Van Hooff JA., De Vries HW. ET Mol JA. (1998) :** Behavioural, saliva cortisol and heart rate responses to different types of stimuli in dogs. *Applied Animal Behaviour Science* ; 58(3-4) : 365-381.

- Bennett A. ET Hayssen V. (2010) :** Measuring cortisol in hair and saliva from dogs: coat color and pigment differences. *Domest. anim. endocrinol* ; 39(3) : 171-180.
- Berger M. (2009) :** Le sentiment de solitude, le stress et le lien de contrôle chez les personnes atteintes de cancer (Doctoral dissertation, Université du Québec à trois-Rivières).
- Bergereau. ET Emilie. (2010) :** Role des LT-CD8+ dans l'auto- immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Toulouse.
- Blanchoin L., Boujemaa-Paterski R., Sykes C. ET Plastino J. (2014) :** Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility. *Physiological reviews* ; 94(1) :235-263.
- Bode W., Gomis-Rüth FX., Huber R., Zwilling R. ET Stöcker W. (1992) :** Structure of astacin and implications for activation of astacins and zinc-ligation of collagenases. *Nature* ; 358(6382) : 164-167.
- Bolis L., Licinio J. ET Govoni S. (2002) :** Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease. CRC Press.
- Bonneau P., Garnier P., Calvarin G., Husson E., Gavarri JR., Hewat AW. ET Morell A. (1991) :** X-ray and neutron diffraction studies of the diffuse phase transition in PbMg₁₃Nb₂₃O₃ ceramics. *Journal of Solid State Chemistry* ; 91(2) : 350-361.
- Born J., Spath-Schwalbe E., Schwakenhofer H., Kern W. ET Fehm HL. (1989) :** Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* ; 68: 904-911.
- Boudarene M. (2005) :** Le Stress entre bien être et souffrance, berti édition.
- Bouguenoun I. ET Mairif S. (2010) :** Les effets du stress sur le système immunitaire .Université 8 Mai 1945 –Guelma ; 12.
- Bouvard P. (2003) :** Le stress cet ami caché. Edition d'organisation- Paris ; 216.
- Brännström M., Mayrhofer G. ET Robertson SA. (1993) :** Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. *Biology of reproduction* ; 48(2) : 277-286.
- Briones-Buixassa L., Milà R., M^a Aragonès J., Bufill E., Olaya B. ET Arrufat FX. (2015) :** Stress and multiple sclerosis: A systematic review considering potential moderating and mediating factors and methods of assessing stress. *Health psychology open* ; 2(2).
- Brouwers EP., van Baar AL. ET Pop VJ. (2001) :** Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior and Development* ; 24(1) : 95-106.

- Bruchon-Schweitzer M. (2001) :** Personnalité et maladies: stress, coping et ajustement. Dunod.
- Campbell NA., Reece JB. (2004a) :** La régulation nerveuse chez les animaux. In Biologie 2e édition. Bruxelles, De Boeck Université ; pp. 1139.
- Campo VL., Sesti-Costa R., Carneiro ZA., Silva JS., Schenkman S. ET Carvalho I. (2012) :** Design, synthesis and the effect of 1, 2, 3-triazole sialylmimetic neoglycoconjugates on Trypanosoma cruzi and its cell surface trans-sialidase. Bioorganic & medicinal chemistry ; 20(1) : 145-156.
- Cannon WB. (1920) :** Bodily Changes In Pain Hunger Fear And Rage. D.Appleton And Company.
- Cannon WB. (1939) :** The wisdom of the body, 2nd ed, The wisdom of the body, 2nd ed. Oxford, England, Norton & Co.
- Castro MS., Gholz HL., Clark KL. ET Steudler PA. (2000) :** Effects of forest harvesting on soil methane fluxes in Florida slash pine plantations. Canadian Journal of Forest Research ; 30(10) : 1534-1542.
- Célérier A. (2002) :** Etude des effets du stress sur les processus de restitution mnésique chez la souris normale ou alcoolisée: approches comportementale, pharmacologique et neurobiologique (Doctoral dissertation, Bordeaux 1).
- Chao A., Grilo CM., White MA. ET Sinha R. (2015) :** Food cravings mediate the relationship between chronic stress and body mass index. Journal of Health Psychology ; 20(6) : 721-729.
- Chaplin DD. (2010) :** Overview of the immune response. Journal of Allergy and Clinical Immunology ; 125(2) : S3-S23.
- Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J. ET Zhao L. (2018) :** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget ; 9(6) : 7204.
- Chrousos GP. (1992) :** The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. JAMA ; 267(9) : 1244.
- Chrousos GP. (2000) :** The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome : neuro-endocrine and target tissue-related causes. International journal of obesity ; 24(2) : 50-55.
- Churefa L., Chaouche S. ET Belbessai RE. (2014) :** Le stress professionnel chez les femmes atteintes du goitre Etude (08) cas réalisé. Au sien de l'établissement public de santé et de proximité de seddouk (Doctoral dissertation- Université de bejaia).

- Cizza G., Primma S. ET Csako G. (2009) :** Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism* ; 20(8) : 367-373.
- Constantinides E., Brünink LA. ET Lorenzo–Romero C. (2015) :** Customer motives and benefits for participating in online co–creation activities. *International journal of internet marketing and advertising* ; 9(1) : 21-48.
- Cunnick JE., Lysle DT., Kucinski BJ. ET Rabin BS. (1990) :** Evidence that shock-induced immune suppression is mediated by adrenal hormones and peripheral β -adrenergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* ; 36(3) : 645-651.
- De Mets R. (2015) :** Etude de la mécanotransduction: relation entre les forces de tractions cellulaires et la dynamique des intégrines (Doctoral dissertation, Grenoble Alpes).
- Delavary BM., vander Veer WM., van Egmond M., Niessen FB. ET Beelen RH. (2011) :** Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology* ; 216(7) : 753-762.
- Delay J. (1953) :** Études de psychologie médicale - Paris: PUF.
- Demougeot-Lebel J. ET Perret C. (2011):** Qu’attendent les enseignants universitaires français en termes de formation et d’accompagnement pédagogiques?. *Revue internationale de pédagogie de l’enseignement supérieur* ; 27(1).
- Dhabhar FS. (2009) :** Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* ; 16(5) : 300-317.
- Diego MA., Field T. ET Hernandez-Reif M. (2005) :** Prepartum, postpartum and chronic depression effects on neonatal behavior - *Infant Behavior and Development* - Issue 2 ; 155 :64.
- Duffy DM., Ko C., Jo M., Brannstrom M. ET Curry Jr TE. (2019) :** Ovulation: parallels with inflammatory processes. *Endocrine reviews* ; 40(2) : 369-416.
- Elenkov IJ. ET Chrousos GP. (1999) :** Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism* ; 10(9) : 359-368.
- Elenkov IJ. ET Chrousos GP. (1999) :** Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism* ; 10(9) : 359-368.
- Epel ES., Crosswell AD., Mayer SE., Prather AA., Slavich GM., Puterman E. ET Mendes WB. (2018) :** More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in neuroendocrinology* ; 49 :146-169.
- Espinosa E. ET Chillet P. (2006) :** *Immunologie*. Ed. Ellipses-Paris ; 432p.

Feldman DE., Chen C., Punj V., Tsukamoto H. ET Machida K. (2012) : Pluripotency factor-mediated expression of the leptin receptor (OB-R) links obesity to oncogenesis through tumor-initiating stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ; 109(3) : 829-834.

Feldman DE., Chen C., Punj V., Tsukamoto H. ET Machida K. (2012) : Pluripotency factor-mediated expression of the leptin receptor (OB-R) links obesity to oncogenesis through tumor-initiating stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ; 109(3) : 829-834.

Ficher GN. (2002) : traité de psychologie de la santé (Dunod).

Frischer ME., Nierzwicki-Bauer SA., Parsons RH., Vathanodorn K. ET Waitkus KR. (2000) : Interactions between zebra mussels (*Dreissena polymorpha*) and microbial communities. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* ; 57(3) : 591-599.

Fujiwara R. ET Orita K. (1987) : The enhancement of the immune response by pain stimulation in mice. I. The enhancement effect on PFC production via sympathetic nervous system in vivo and in vitro. *The Journal of Immunology* ; 138(11) : 3699-3703.

Gaignier F. (2014) : Modulation de l'immunité adaptative murine par La micropesanteur simulée, L'hypergravité Ou Les Stress Chroniques Ultra Légers (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

Glaser B., Balashov E., Haumaier L., Guggenberger G. ET Zech W. (2000) : Black carbon in density fractions of anthropogenic soils of the Brazilian Amazon region. *Organic Geochemistry* ; 31(7-8) :669-678.

Goldstein DS. (1987) : Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* ; 1(2) : 253-278.

Goodman WK., Janson J. ET Wolf JM. (2017) : Meta-analytical assessment of the effects of protocol variations on cortisol responses to the Trier Social Stress Test. *Psychoneuroendocrinology* ; 80 : 26-35.

Graziani P. ET Swendsen J. (2005) : Le stress : émotion et stratégie d'adaptation. Ed Armand colin- Paris ; 10-20.

Grimaldi A. (2009) : Guide de pratique du diabète - Paris, Elsevier Masson ; 118.

Grochocinski J. (2010) : Le Stress et le VIH. Fondation des personnes de Toronto atteintes du sida.

Habib KE., Weld KP. ET Rice KCl. (2000) : Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine,

and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 97(11) : 6079-6084.

Haoreau D. (2001) : *Apprivoiser votre stress*. Edition d'organisation-France ; 771.

Hellerstedt WL. ET Jeffery RW. (1997) : The association of job strain and health behaviours in men and women. *International Journal of Epidemiology* ; 26(3) : 575- 583.

Hiller-Sturmhöfel S. (1998) : The Endocrine System. *Research World* ; 22(3) : 12.

Huse M. (2017) : Mechanical forces in the immune system. *Nature Reviews Immunology* ; 17(11) : 679.

Hyman SE. (2009) : How adversity gets under the skin. *Nat Neurosci* ; 12(3):241-243.

Idelman S. ET Verdetti J. (2020): Chapitre 16 hormones et immunité. In *Endocrinologie et communications cellulaires* ; pp. 501-518.

Insaf., Frihi MK. ET Koli R. (2017) : Etude de l'impact du stress environnemental sur le système immunitaire.

Irwin M., Patterson T., Smith TL., Caldwell C., Brown SA., Gillin JC. ET Grant I. (1990) : Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological psychiatry* ; 27(1) : 22-30.

Iskratsch T., Wolfenson H. ET Sheetz MP. (2014) : Appreciating force and shape—the rise of mechanotransduction in cell biology. *Nature reviews Molecular cell biology* ; 15(12) : 825-833.

Jacome-Galarza CE., Percin GI., Muller JT., Mass E., Lazarov T., Eitler J. ET Geissmann F. (2019) : Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature* ; 568(7753) : 541-545.

Jaipersad AS., Lip, GY., Silverman S. ET Shantsila E. (2014): The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* ; 63(1): 1-11.

Janeway., Charles A., Kenneth Murphy., Paul Travers., Walport M. ET Pierre LM. (2009) : *Immunobiologie*. Bruxelles : De Boeck.

Jasper MS., Engeland WC. (1994) : Splanchnic Neural Activity Modulates Ultradian and Circadian Rhythms in Adrenocortical Secretion in Awake Rats. *NEN* ; 59(2) : 97-109.

Jean JR., Lesprit P., Ruckly S., Eden A., Hitoto H., Louis B. ET Bernard L. (2017) : Erratum to 'Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae'[-*International Journal of Antimicrobial Agents* 49/1 67-73]. *International Journal of Antimicrobial Agents* ; 49(4) : 480-481.

- Joel M. ET Baram TZ. (2009) :** The neuro-symphony of stress. *Nature reviews neuroscience* ; 10(6) : 459-466.
- Jorgenson MT., Yoshikawa K., Kanevskiy M., Shur Y., Romanovsky V., Marchenko S. ET Jones B. (2008) :** Permafrost characteristics of Alaska. In *Proceedings of the ninth international conference on permafrost*. Fairbanks: University of Alaska. (Vol. 3, pp. 121-122).
- Kaneko M., Kaneko K., Shinsako J., Dallman M.F. (1981) :** Adrenal Sensitivity to Adrenocorticotropin Varies Diurnally. *Endocrinology* ; 109(1) : 70-75.
- Kelley KW. (1980) :** Stress and immune function: a bibliographic review. In *Annales de Recherches Veterinaires* (Vol. 11, No. 4, pp. 445-478).
- Kemppainen RJ., Sartin JL. (1984) :** Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *Journal of Endocrinology* ; 103(2) : 219-226.
- Khiati M. (1993) :** Le diabète sucré chez l'enfant, édition OPU.
- Kiank C., Holtfreter B., Starke A., Mundt A., Wilke C. ET Schütt C. (2006) :** Stress susceptibility predicts the severity of immune depression and the failure to combat bacterial infections in chronically stressed mice. *Brain, behavior, and immunity* ; 20(4) : 359-368.
- Kiecolt-Glaser JK., Fisher LD., Ogrocki P., Stout JC., Speicher C. ET Glaser R. (1987) :** Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic medicine* ; 49(1) : 13-34.
- Kiecolt-Glaser JK., Page GG., Marucha PT., MacCallum RC. ET Glaser R. (1998) :** Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. *American psychologist* ; 53(11) : 1209.
- Kobelt AJ., Hemsworth PH., Barnett JL. ET Butler KL. (2003) :** Sources of sampling variation in saliva cortisol in dogs. *Research in veterinary science* ; 75(2) : 157-161.
- Kolevská J., Brunclik V., Svoboda M. (2003) :** Circadian Rhythm of Cortisol Secretion in Dogs of Different Daily Activities. *Acta Veterinaria Brno* ; 72(4) : 599-605.
- Kune GA. ET Vitetta L. (1992) :** Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutrition and cancer* ; 18(2) : 97-111.
- Kwan HC., Yeap TH., Jiang BC. ET Borrett D. (1990) :** Neural network control of simple limb movements. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* ; 68(1) : 126-130.

Laitinen J., Ek E. ET Sovio U. (2002) : Stress-related eating and drinking behavior and body mass index and predictors of this behavior. *Preventive Medicine* ; 34(1) : 29-39.

Larouche J., Sheoran S., Maruyama K. ET Martino MM. (2018) : Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Advances in wound care* ; 7(7) : 209-231.

Lazarus RS. (2020) : Psychological stress in the workplace. In *Occupational stress* ; pp. 3-14.

Legendre P. ET Le Corronec H. (2014) : Microglial cells and development of the embryonic central nervous system. *Medecine Sciences: M/S* ; 30(2) : 147-152.

Lemaire V., Koehl M., Le Moal M. ET Abrous DN. (2000) : Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ; 97(20) : 11032-11037.

Ley K., Laudanna C., Cybulsky MI. ET Nourshargh S. (2007) : Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology* ; 7(9) : 678-689.

Lillberg K., Verkasalo P K., Kaprio J., Teppo L., Helenius H. ET Koskenvuo M. (2003) : Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *American journal of epidemiology* ; 157(5) : 415-423.

Lupien SJ. (2011) : Stress, mémoire et vieillissement. *La revue francophone de gériatrie et de gérontologie* ; 18 (178) .

Lydyard., Peter M ., Alex Whelan. ET Michael F. (2002) : *Immunologie-Paris* : Berti Éd. : Port Royal Livres.

Lyte M., Nelson SG. ET Thompson ML. (1990) : Innate and adaptive immune responses in a social conflict paradigm. *Clinical immunology and immunopathology* ; 57(1) : 137-147.

Maes M., Bosmans E., Meltzer HY., Scharpé S. ET Suy E. (1993) : Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression?. *The American journal of psychiatry* ; 150: 1189-1193.

Maes M., Song C., Lin A., De Jongh R., Van Gastel A., Kenis G. ET Smith R S. (1998) : The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* ; 10(4) : 313-318.

- Marshall JS., Warrington R., Watson W. ET Kim HL. (2018) :** An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* ; 14(2) :1-10.
- Mathieu M., Forquet F. Et Blanc D. (2009):** Auto-immunité et maladies: clés de compréhension: Présentation du système immunitaire. France-Paris. 1ère édition; 67p.
- McKim DB., Weber MD., Niraula A., Sawicki CM., Liu X., Jarrett BL. ET Godbout JP. (2018) :** Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Molecular psychiatry* ; 23(6) : 1421-1431.
- Moisan MP. ET. Le Moal M. (2012) :** Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences* ; 28(6-7) : 612-617.
- Moser MB., Moser EI., Forrest E., Andersen P. ET Morris RG. (1995) :** Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ; 92(21) : 9697-9701.
- Narni-Mancinelli E., Gauthie L., Baratin M., Guia S., Fenis A., Deghmane AE. ET Vivier E. (2017) :** Complement factor P is a ligand for the natural killer cell-activating receptor NKp46. *Science immunology* ; 2(10).
- Nicholson LB. (2016) :** The immune system. *Essays in biochemistry* ; 60(3) :275-301.
- Novak M., Bjorck L., Giang KW., Heden-Stahl C., Wilhelmsen L. ET Rosengren A. (2013) :** Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabetic medicine* ; 30(1) : e8-e16.
- O'Connor TG., Heron J., Golding J. ET Glover V. (2003) :** Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* ; 44(7) :1025-1036.
- Ogawa S., Inoue S., Watanabe T., Hiroi H., Orimo A., Hosoi T. ET Muramatsu M. (1998) :** The Complete Primary Structure of Human Estrogen Receptor β (hER β) and Its Heterodimerization with ER α in Vivo and in Vitro. *Biochemical and biophysical research communications* ; 243(1) : 122-126.
- Oishi I., Suzuki H., Onishi N., Takada R., Kani S., Ohkawara B. ET Minami Y. (2003) :** The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway. *Genes to Cells* ; 8(7) : 645-654.43(1), 122-126.
- Palermo-Neto J., Oliveira Massoco C. ET Souza WR. (2003) :** Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain, behavior, and immunity* ; 17(1) : 43-54.

- Pampori ZA., Huozha R., Shah KA., Andrabi SA. ET Amin T. (2010) :** Stress versus reproduction in animals. *Vet Scan* ; 5(2).
- Parham P. (2003) :** Le système immunitaire. De Boeck (ed). Bruxelles. Paris ; 407p.
- Pasquet K. (2002) :** Conséquences immunitaires et comportementales du stress: impact sur le parodonte et la maladie parodontale (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Pierluigi G. ET Joel S. (2005) :** Le stress. Emotion et stratégies d'adaptation.
- Pollak MR., Brown EM., Chou YHW., Hebert SC., Marx SJ., Stelmann B. ET Seidman JG. (1993) :** Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* ; 75(7) : 1297-1303.
- Popelier M. (2006) :** Le diabète (Vol. 125). Le Cavalier Bleu.
- Prévot T. (2015) :** Pathogénécité du stress chronique chez l'adulte dans un modèle murin: impact à long terme et rôle de la somatostatine (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux).
- Quatrini L., Vacca P., Tumino N., Besi F., Di Pace AL., Scordamaglia F. ET Moretta L. (2021) :** Glucocorticoids and the cytokines IL-12, IL-15, and IL-18 present in the tumor microenvironment induce PD-1 expression on human natural killer cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* ; 147(1) : 349-360.
- Quatrini L., Wieduwild E., Escaliere B., Filtjens J., Chasson L., Laprie C. ET Ugolini S. (2018) :** Endogenous glucocorticoids control host resistance to viral infection through the tissue-specific regulation of PD-1 expression on NK cells. *Nature immunology* ; 19(9) : 954-962.
- Rabasa C. ET Dikson SL. (2016) :** Impact of stress on metabolism and energy balance. *Current Opinion in Behavioral Sciences* ; 9 : 71-77.
- Reemst K., Noctor SC., Lucassen PJ. ET Hol EM. (2016) :** The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. *Frontiers in human neuroscience* ; 10 : 566.
- Régent M. (2011) :** La migration des cellules et leur sensibilité aux propriétés physiques de la matrice extracellulaire: rôle d'ICAP-1, un régulateur des intégrines et de la contractilité (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).
- Rodrigues M., Kosaric N., Bonham CA. ET Gurtner GC. (2019) :** Wound healing: a cellular perspective. *Physiological reviews* ; 99(1) : 665-706.

- Rodriguez ACI., Epel ES., White ML., Standen EC., Seckl JR. ET Tomiyama AJ. (2015) :** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* ; 62:301-318.
- Roosendaal B., Mcewen BS. ET Chattarji S. (2009) :** Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience* ; 10(6) : 423-433.
- Russell E., Koren G., Rieder M. ET Van Uum S. (2012):** Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology* ; 37(5) : 589-601.
- Saleh A. (2017) :** Impact de la matrice extracellulaire sur la migration des cellules souches de glioblastome: un modèle tridimensionnel de culture et une nouvelle stratégie thérapeutique (Doctoral dissertation, Université Montpellier).
- Sattler S. (2017) :** The role of the immune system beyond the fight against infection. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology* ; 3-14.
- Scott KA., Melhorn SJ. ET Sakai RR. (2012) :** Effects of chronic social stress on obesity. *Current Obesity Reports* 1(1) ; 16-25.
- Scudeller G. (2020) :** Renforcer son immunité pour se protéger du Covid: métabolisme et naturopathie. *Hegel* ; 3 : 230-236.
- Scully C., Georgakopoulou EA. ET Hassona Y. (2017) :** The immune system: basis of so much health and disease: 3. adaptive immunity. *Dental update* ; 44(4) : 322-327.
- Selye H. (1936) :** A syndrome produced by diverse nucuous agents. *Nature* n°138 ; 32.
- Shekita E. ET Zwillig M. (1990) :** Cricket: A mapped, persistent object store. University of Wisconsin-Madison Department of Computer Sciences.
- Sivadon P. (1964) :** Adlerian Psychology and Mental Hygiene. *Journal of Individual Psychology* ; 20(2) : 194.
- Smith GW., Aubry JM. ET Dellu F. (1998) :** Corticotropin Releasing Factor Receptor 1–Deficient Mice Display Decreased Anxiety, Impaired Stress Response, and Aberrant Neuroendocrine Development. *Neuron* ; 20 : 1093-1102.
- Song L., Zhang Y., Wang Z. ET Gildea D. (2018) :** N-ary relation extraction using graph state lstm. *arXiv preprint arXiv* ; 1808.
- Sukupolvi-Petty S., Austin SK., Purtha WE., Oliphant T., Nybakken GE., Schlesinger JJ. ET Diamond MS. (2007) :** Type-and subcomplex-specific neutralizing antibodies against domain III of dengue virus type 2 envelope protein recognize adjacent epitopes. *Journal of virology* ; 81(23) : 12816-12826.

- Tevlin R., McArdle A., Chan CK., Pluvinage J., Walmsley GG., Wearda T. ET Longaker MT. (2014) :** Osteoclast derivation from mouse bone marrow. Journal of visualized experiments: JoVE ; (93).
- Thurin JM. (2017) :** From the evaluation of psychotherapies to research in psychotherapy and psychoanalysis. Research in psychoanalysis ; (1) : 55-68.
- Uehara S., Udagawa N. ET Kobayashi Y. (2018) :** Non-canonical Wnt signals regulate cytoskeletal remodeling in osteoclasts. Cellular and Molecular Life Sciences ; 75(20) : 3683-3692.
- Verbiest T., Houbrechts S., Kauranen M., Clays K. ET Persoons A. (1997) :** Second-order nonlinear optical materials: recent advances in chromophore design. Journal of Materials Chemistry ; 7(11) :2175-2189.
- Vitkovic L., Bockaert J. ET Jacque C. (2000) :**“Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? Journal of neurochemistry;74(2) : 457-471.
- West DS., Bursac Z., Cornell CE., Felix HC., Fausett JK., Krukowski RA. ET Beck C. (2011) :** Lay health educators translate a weight-loss intervention in senior centers: a randomized controlled trial. American journal of preventive medicine ; 41(4) : 385-391.
- Wieduwild E., Daher C. ET Ugolini S. (2020):** Des signaux adrénrgiques liés au stress affaiblissent les défenses immunitaires antivirales. médecine/sciences ; 36(11): 993-996.
- Yin J., Valin KL., Dixon ML. ET Leavenworth JW. (2017) :** The role of microglia and macrophages in CNS homeostasis, autoimmunity, and cancer. Journal of immunology research.
- Yousuf M., Mollah A., Hess TR., Tsai YN. ET Cocke DL. (1993) :** An FTIR and XPS investigations of the effects of carbonation on the solidification/stabilization of cement based systems-Portland type V with zinc. Cement and Concrete Research ; 23(4) : 773-784.
- Zelevsky M., Leibel S., Gaudin P., Kutcher G., Fleshner N., Venkatramen ES. ET Fuks Z. (1998) :** Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics ; 41(3) : 491-500.
- Zwilling BS., Brown D., Christner R., Faris M., Hilburger M., McPeck M. ET Hartlaub BA. (1990) :** Differential effect of restraint stress on MHC class II expression by murine peritoneal macrophages. Brain, behavior, and immunity ; 4(4) :330-338.

Résumé

Résumé

L'idée que le stress influence le déroulement d'une maladie et puisse même en déclencher la survenue a connu un nouveau regain d'intérêt au cours des quinze dernières années, avec le développement des recherches en psychoneuro-immunologie sur les influences du stress sur l'immunité. Il est toutefois encore difficile de passer des recherches de laboratoire à la clinique, d'autant plus qu'il y a une grande variabilité dans les effets observés, suivant les caractéristiques individuelles, la nature de l'agent agresseur, le type de réponse immune étudiée et sa dynamique. Le mérite de notre travail est d'avoir précisé l'interface, le mécanisme physiopathologique le plus souvent impliqué dans ce type d'affections causées par le stress, en particulier l'immunité. Après une première partie consacrée à la physiologie du stress, la seconde partie contient une généralité sur le système immunitaire. La troisième partie explique comment le stress impact sur l'immunité. La quatrième partie de la mémoire traite des maladies liées au stress depuis les maladies infectieuses jusqu'à les maladies cancéreuses, en passant par le diabète, l'impact du stress prénatal sur le développement du fœtus et de l'enfant, obésité, etc... Puis, on aborde les thérapeutiques actuelles, médicamenteuses et psychothérapeutiques.

Les mots clés : stress, le système immunitaire, les maladies immunitaires, les maladies organiques.

Abstract

The idea that stress influences the course of a disease and can even trigger its onset has experienced a new resurgence of interest over the past fifteen years, with the development of research in psychoneuroimmunology on the influences of stress on immunity. However, it is still difficult to move from laboratory to clinical research, especially since there is a great variability in the effects observed, depending on the individual characteristics, the nature of the aggressive agent, the type of immune response. Studied and its dynamics. The merit of our work is to have clarified the interface, the physiopathological mechanism most often involved in this type of disease caused by stress, in particular immunity. After a first part devoted to the physiology of stress, the second part contains a generality on the immune system. The third part explains how stress impacts immunity. The fourth part of the thesis deals with diseases related to stress from infectious diseases to cancerous diseases, including diabetes, the impact of prenatal stress on the development of the fetus and child, obesity, etc... Then, we approach the current therapies, drug and psychotherapeutic.

The key words : stress, immune system, immune diseases, organic diseases.

إن الفكرة القائلة بأن الإجهاد يؤثر على تطور المرض ويمكن أن يؤدي حتى إلى ظهوره قد شهدت تجديدًا جديدًا للاهتمام على مدار الخمسة عشر عامًا الماضية ، مع تطور البحث في علم المناعة العصبية النفسية حول تأثيرات الضغط على المناعة. تختلف التأثيرات التي لوحظت في الأشخاص المجهدين اعتمادًا على الخصائص الفردية، وطبيعة العامل المجهد، وفترة الإجهاد، وبالتالي فإن الإجهاد الحاد هو جزء من حياتنا اليومية ويساعد نظام الإجهاد لدينا على البقاء فعالاً. تنشأ المشاكل عندما نتعرض بشكل متكرر لنفس الضغوط أو مختلفة ، على أساس مزمن ولفترة طويلة من الزمن. هذا يزيد من إنتاج الكورتيكوستيرويدات ، والتي يمكن أن تحدث العديد من الآثار غير المرغوب فيها ، وكذلك التداعيات على جهاز المناعة ، وتسبب أمراض الحساسية والمناعية، المعدية أمراض العضوية.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد، الجهاز المناعي، الأمراض المناعية، الأمراض العضوية.