

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Immunologie cellulaire et moléculaire*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Etude de l'effet de stress des examens de fin d'année sur la répartition leucocytaire chez les étudiants menacés d'échec

Présenté et soutenu par : Boumaza Abir
Benferdi Wissam

Le15/09/2019

Jury d'évaluation :

Président : Messaoudi Saber - Maitre assistant classe A - U F M, Constantine 1.
Encadreur : Chettoum Aziez - Maitre de conférence classe A - U F M, Constantine 1.
Examinatrice : Mechatti Chahinez - Maitre assistante classe A - U F M, Constantine 1.

**Année universitaire
2018 - 2019**

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma chère MÈRE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A la mémoire de mon PÈRE

Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

A mes adorables sœurs KAOUTHAR et NORHÈNE

Vous m'avez toujours soutenu pendant mes moments de faiblesse, de peur et de stress. Je ne trouve pas les mots pour décrire mon amour et ma reconnaissance pour vous. Je vous souhaite tout le bonheur du monde, que Dieu vous bénisse.

A mon cher frère TOUFIK

A mes très chères tante DJANET et CHARAMENE

Vous étiez toujours auprès de moi de mon enfance à ma jeunesse et arrivant au moment où je dédie ce travail de fin d'études je vous aime tellement je vous souhaite tout le bonheur du monde et que dieu vous accorde santé et longue vie.

A mes chers cousins WEIL et INES et LINA et leurs père NACER, qui ma toujours soutenu

A ma chère SOUSSE Mon petit cœur d'amour que Dieu te garde pour moi.

A mon binôme WISSAM

A les familles : BOUMAZA, MIMOUN, KERROUCHE

A mes amies FOUZIA, ASSIA, ANFEL, LINA, ROUMAÏSSA, ASMA, RAHMA, BOUCHRA, AYA

A tous ceux qui m'aiment...

Abir

Dédicaces

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel mon , soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père **Hocine**.*

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon coeur, ma vie et mon bonheur; maman que j'adore **Dalila**.*

*À mes chères sœurs **AMEL**, **SOUHEILA** et à leurs épouses **KARIM** et **RAMZI**.*

*À mes chers frères **NABIL**, **MOHAMED** et **ADEL** et leurs femmes **LINDA**, **LAMIA** et **HADJER**,*

*À mes amours **DJAWED**, **IYED**, **RANIM**, **SIRINE**, **MAYAR** et **ANIS***

*À mon chère fiancée **KHALED** et toute la famille **BENLABED**.*

*À mon binôme **ABIR**,*

*À toute la famille **MECIF***

À toute ma famille, et mes amis.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible,

Je vous dis merci.

WISSAM

Tables des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Partie bibliographique

Introduction 1

Chapitre I : Le développement du concept de stress

I. Le stress 3

1. Définition 3

2. Historique 3

3. Le syndrome général d'adaptation 4

3.1. Stade I : la réaction d'alarme 4

3.2. Stade II : la phase de résistance 4

3.3. Stade III : la phase d'épuisement 4

4. L'homéostasie 5

II. Les différentes formes de stress 5

1. Le stress aigu et adaptatif 5

1.1. De multiples médiateurs biologiques 5

1.2. Le stress chronique est une désadaptation conduisant à la pathologie 6

Chapitre 02 : L'axe hypothalamo Hypophyso Surrénalien

I. Mécanismes associant stress et pathologies 7

II. Le système nerveux central 9

1. Définition 9

2. Stress et système nerveux autonome(SNA) 10

2.1. Modifications de l'activité du système nerveux autonome 10

III. Système endocrinien	11
1. La réponse neuroendocrinienne	11
IV. Système immunitaire	12
1. Immunité innée et immunité adaptative	13
1.1. Immunité innée	13
1.1.1. Les barrières physiques cutanées et muqueuses.....	13
1.1.2. La réponse inflammatoire	14
1.2. L'Immunité adaptative	15
2. Les cytokines	15
2.1. Définition	15
2.2. Cytokines et réponse biologique au stress au niveau de l'axe HHS	16

Chapitre 03 : L'effet de stress Sur la fonction Du système immunitaire

I. La relation stress-immunité.....	20
II. Conséquences du stress sur les cellules immunitaires	20
1. Stress et cellules de l'immunité innée	20
1.1. Le stress module l'activité antimicrobienne.....	20
1.2 Le stress inhibe la présentation de l'antigène aux lymphocytes	21
2. Stress et cellules de l'immunité acquise	21
2.1 Stress immunosuppresseur ou immunostimulant.....	21
2.2 Les lymphocytes sont inhibés par des macrophages « suppresseurs »	22
3. L'effet du stress sur la balance Th1/Th2	22
4. L'effet des glucocorticoïdes et des catécholamines sur la balance Th1/Th2	22
5. Le stress augmente la production de cytokines inflammatoires	23
6. Le stress induit un état de résistance aux glucocorticoïdes	23
7. Le stress diminue l'inflammation au niveau de la peau	24
8. L'effet du stress sur l'immunité anti tumorale	24

8.1 Au niveau cellulaire	25
8.2 Au niveau moléculaire.....	25
II. Conséquences physiopathologiques d'un stress chronique	26
III. Modulation hormonale des fonctions immunitaires	26
IV. L'effet de stress sur l'obésité abdominale	29
V. Troubles musculosquelettiques (TMS)	31

Partie pratique

Patients et méthodes

I. Patients	33
1. Recrutement des sujets	33
II. Méthodes	33
1. Echelle HADs (Hospital Anxiety and Depression scale).....	33
1.1. Définition	33
1.2. Scores	34
1.3. Interprétation	34
2. L'hémogramme (FNS)	34
2.1. Définition	34
2.2. Interprétation de FNS	34
2.3. Protocole	35

Résultats

I. Analyses statistiques des résultats	36
1. Niveau de dépression et d'anxiété chez les étudiants hors examens et pendant les examens ..	36
1.1. Anxiété	37
1.2. Dépression	37
1. Variation du nombre de leucocytes totaux et de sous populations leucocytaires en (%) chez les étudiants hors examens par rapport à pendant les examens	37
2.1. Le taux de globules blancs total	38

2.2. Le taux de monocytes.....	38
2.3. Le taux de lymphocytes	39
2.4. Le taux d'éosinophiles	40
2.5. Le taux de neutrophiles	40
2.6. Le taux de basophiles	41

Discussion

1. Survenue des troubles de l'humeur (dépression et anxiété) chez les étudiants hors et pendant les examens	42
2. L'influence de stress des examens sur la redistribution spatiale de la prolifération leucocytaires	43

Conclusion et perspective

Conclusion.....	46
Perspective	47
Références	48
Annexe	59

Résumé en arabe

Résumé en anglais

Résumé en français

Liste des abréviations :

- **ACTH** : Adénocorticotropine (adenocorticotropin hormone).
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger, ARN messenger.
- **AVP** : Vasopressine.
- **BDNF** : Brain-Derived Neurotrophic Factor.
- **CCK** : Cholécystokinine (CCK) est une hormone peptidique gastro-intestinale.
- **CD4+** : Cluster de différenciation.
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- **CPA** : Cellule présentatrice d'antigène.
- **CRF** : Corticotropin-Releasing Factor.
- **CRH** : Corticotropin-Releasing Hor-mone.
- **CRP** : Protéine C-réactive (C-reactive protein).
- **CSF** : Colony Stimulating Factor.
- **DA** : Dopamine.
- **EBV** : Epstein-Barr Virus.
- **FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante.
- **GABA** : L'acide γ -aminobutyrique, souvent abrégé en GABA (de l'anglais gamma-aminobutyric acid), est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères et les oiseaux.
- **GH** : Hormone de croissance (growth hormone).
- **GR** : Récepteur des glucocorticoïdes.
- **HHS** : l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien.
- **HPA** : Human Platelet Antigen.
- **HSV** : le Virus de l'Herpès.
- **HVP** : Virus de Papiloma Humano.
- **IgA** : Immunoglobuline A, sécrétées au niveau des muqueuses.
- **IGF** : Insulin-like Growth Factor-1.
- **IgG** : Immunoglobulines G, divisées en sous-classes de type 1 (IgG1), 2a (IgG2a)...
- **IgM** : Immunoglobulines M, produites lors d'une réponse primaire.
- **IL-1(-6 etc)** : Interleukine-, interleukine-6, etc.
- **INF** : Interféron.
- **KLH** : Keyhole Limpet Hemocyanin (that is found in the hemolymph).

- **LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.
- **LH** : Hormone Lutéinisante.
- **LHRH** : Hormone de libération de l'hormone Lutéinisante.
- **LPS** : Lipopolysaccharide.
- **MSH** : Mélanostimuline.
- **NE** : Noradrénaline.
- **NFKB** : Nuclear factor-kappa B est une protéine de la superfamille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire.
- **NK** : Cellules tueuses naturelles (Natural Killer).
- **NO** : l'Oxyde Nitrique.
- **NPV** : Le Noyau Para-Ventriculaire de l'hypothalamus.
- **OT** : Ocytocine.
- **PN** : Polynucléaires.
- **POMC** : Proopiomélanocortine.
- **PRL** : Prolactine.
- **SE** : Système Endocrinien.
- **SGA** : Le Syndrome Général d'Adaptation.
- **SI** : Système Immunitaire.
- **SNA** : Système Nerveux Autonome.
- **SNC** : Système Nerveux Centrale.
- **SOM** : Somatostatine.
- **TGF** : Facteur de croissance transformant (transforming growth factor).
- **TGF** : Transforming Growth Factor-b.
- **Th1 / Th2** : Lymphocyte T auxiliaires de type 1 ou 2, produisant des cytokines de type 1(IL-2, TNF, IFN-g) ou de type 2 (IL-4, IL-6, IL-10).
- **TMS** : Troubles musculosquelettiques.
- **TNF** : Facteur de nécrose tumorale a (tumor necrosis factor a).
- **TRH** : Hormone de libération de la Thyroestimuline.
- **TSH** : Hormone Thyro-Stimulante.
- **Y(NPY)** : Neuropeptido ynpy.

Liste des figures :

Partie bibliographique :

Figure 01 : les trois stades du syndrome générale d'adaptation de Selye	5.
Figure 02 : Processus moléculaires mis en jeu par le stress et la dépression.....	8
Figure 03 : structure du système nerveux.....	10
Figure 04 : Organisation générale du système immunitaire.....	12
Figure 05 :L'implication des cytokines dans de nombreuses pathologies psychiatriques.....	16
Figure 06 : Représentation schématique des interventions des cytokines dans le fonctionnement de l'axe du stress.	18
Figure 07 : Systèmes neuroendocriniens activés lors du stress.	28
Figure 08 : Représentation schématique des relations réciproques entre le stress chronique et l'obésité viscérale, aboutissant au syndrome métabolique.....	30
Figure 09 : Liens biologiques entre stress et TMS.	31

Partie pratique :

Figure 01 : Variation du nombre de leucocyte totaux ($\text{cellule} \times 10^3$) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens	38
Figure 02 : Variation du taux de monocyte (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens.	38
Figure 03 : Variation du taux de Lymphocyte (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens.	39
Figure 04 : Variation du taux d'Éosinophiles (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens.	40
Figure 05 : Variation du taux de Neutrophiles (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens.	40
Figure 06 : Variation du taux de basophile (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens.	41

Liste des tableaux :

Tableau 01: les niveaux d'anxiété et de dépression (HAD échelle) selon les étudiants hors examens et les étudiants pendant les examens.

Tableau 02 : variation du nombre de leucocyte totaux et de sous population leucocytaires hors et pendant examens.

Introduction

Introduction :

Le maintien de l'homéostasie de l'organisme vivant est assuré, chez les mammifères, par trois grands systèmes de communication et d'intégration : système nerveux central (SNC) et nerveux autonome (SNA), système endocrinien (SE) et système immunitaire (SI). Le fonctionnement à ces trois systèmes a longtemps été considéré comme indépendant, mais que de nombreuses données récentes montrent qu'ils communiquent entre eux de façon à la fois multidirectionnelle et très précise. Cette communication se réalise grâce à la production de médiateurs communs (hormones, cytokines, neuromédiateurs, neuropeptides) et à la présence de récepteurs spécifiques à chacun d'eux (**Blalock., 1984**).

Du fait de la communauté des voies qu'ils empruntent et des médiateurs et récepteurs qu'ils utilisent, des stress de nature différente (physique, psychologique, infectieuse ou toxique) peuvent avoir des effets convergents. Chaque système est soumis à un ensemble de facteurs d'activation, mais également de régulation très fine (boucles de rétroactions ou feed-back). Un déficit à ce niveau peut avoir des conséquences graves. Ainsi, par exemple, le système immunitaire assure un rôle de surveillance et d'intervention, y compris au niveau cérébral. Une réponse excessive des cellules gliales (cellules du système nerveux impliquées dans les réactions immunitaires) peut avoir des effets délétères sur les neurones. De même au niveau du SE, les boucles de rétro-action si elles ne remplissent plus leur rôle (en particulier celle qui implique les corticoïdes), elles pourraient favoriser la mise en place de plusieurs pathologies psychiatriques, parmi lesquelles l'anxiété, la dépression et d'autres troubles de l'humeur (**Brochier et Olié., 1993**).

L'exposition à un événement de vie stressants qui provoque chez l'individu un dysfonctionnement Psycho-neuro-immunologique, particulièrement corticotrope et immunitaire. Ce trouble se manifeste par l'association de plusieurs états dont les plus importants sont l'anxiété et les phénomènes psychosensoriels (hyper vigilance, troubles cognitifs, troubles du sommeil, appétence toxicomaniaque, etc.) ayant chacun un support physiopathologique potentiellement différent. Ces états s'accompagnent invariablement d'anomalies de sécrétion dans le cerveau aussi bien des neurotransmetteurs classiques (dopamine, sérotonine et noradrénaline) que des neurotransmetteurs dont la physiologie est moins bien connue (ou moins bien maîtrisée quand on a un objectif thérapeutique), tels que le GABA, le glutamate, la cholécystokinine CCK, les opiacés, les cytokines ou d'autres encore (**Davidson., 2000**). En outre, ces variations neurochimiques se traduisent également par une

perturbation du fonctionnement du système de riposte au stress, en l'occurrence l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), dans le sens d'un hypercortisolisme chronique.

Dans cette perspective et considérons les multiples interactions psycho-neuro-immuno-endocriniennes, notre travail présente comment des situations de stress aigu, ou titre d'exemple la période des examens de la fin d'année affectant la fonction de système immunitaire chez les étudiants.

Pour étudier ce sujet, notre investigation avait plusieurs objectifs :

- **Partie théorique** : comprenant les axes suivants :
 - 1- Le développement de concept de stress.
 - 2- L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien et le stress
 - 3- Effets biologiques de stress sur le système immunitaire.
- **Partie pratique** : explorer l'effet d'examens de la fin d'année comme un stress aigu sur les modifications de fonctionnement de système immunitaire (la répartition de sous population leucocytaires), chez les étudiants menacés d'échec.

Chapitre 01
Le développement
Du
concept de stress

I. Le stress :

1. Définition :

Etymologiquement en 1991, Le mot « stress » vient du latin stringere qui signifie « serrer », « étreindre », « blesser », « offenser » ; ce verbe ayant donné, en vieux français, stresse, l'étroitesse, l'oppression et l'image d'étreindre le cœur. Le stress peut être défini comme un processus psychophysiologique généralement expérimenté comme un état émotionnel négatif qui génère un hôte des réactions chimiques et hormonales dans le corps (**Farias et al., 2011**).

Le stress désigne des états contraires. D'une part, le stress est la réaction saine d'un organisme sollicité ; d'autre part, il est la manifestation d'alarme dénonçant une panne sérieuse dans les fonctions d'un ou plusieurs organes.

2. Historique :

Au 19^e siècle, plus précisément en 1865, Claude Bernard (1813-1878), démontra l'importance de maintenir pour l'organisme une stabilité dans son milieu interne, quelles que soient les agressions de l'environnement. Sans cette stabilité ou autorégulation, le système encourt de grands dangers allant de la maladie à la mort (**Gaudreau F, 2009**).

Puis, environ 60 années plus tard, le neurophysiologiste américain Walter Bradford Cannon (1871-1945) amena la notion d'homéostasie, déjà entrevue par Claude Bernard, désignant la tendance générale de l'organisme au rétablissement de l'équilibre. Il avait déjà montré que l'adrénaline augmente les moyens de faire face à une agression, et aussi qu'en l'absence de surrénales, l'excitation du système sympathique libère la noradrénaline. Selon Cannon, « les glandes ne pouvaient contribuer ni à la résistance, ni à l'adaptation en général.

Stress, mot anglais qui vient de la mécanique et veut dire contrainte, charge, est utilisé d'une manière inconsidérée, et le flou lexical et sémantique est du à H. Selye (1907-1982) lui-même. En toute rigueur, < stress > est le < stressor > (facteur de stress), et < strain > - qui se traduit par surmenage et fatigue - le processus qui survient en réponse au stress. Il faut donc distinguer, pour le moins, < stressor > et stress si ce dernier garde - a tort - le sens que lui a donné Selye : la conséquence biologique (**Le Moal M, 2007**).

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, (**Mason J, 1971**). Hans Selye pensait que la réponse au stress est non spécifique. En effet, tout stress entraîne une activation de l'axe corticotrope et du système sympathique.

Hans Selye proposa le concept du Syndrome Général d'Adaptation (SGA).

3. Le syndrome général d'adaptation (SGA) :

Selon Hans Selye, le SGA C'est la réaction qui fait suite à n'importe quel type de stimulus désagréable chez l'humain, mais aussi chez l'animal. Il permet d'expliquer le mécanisme d'enclenchement du stress. Il comporte trois stades.

3.1. Stade I : La réaction d'alarme : qui correspond à une réaction rapide de mobilisation des ressources de l'organisme, l'hypothalamus agit sur certains noyaux gris du tronc cérébral stimulant les voies sympathiques et inhibant les voies parasympathiques.

Le système sympathique accélère les mouvements respiratoires et cardiaques afin de permettre une meilleure oxygénation des muscles. Le système parasympathique inhibe les fonctions digestives pour limiter la consommation d'énergie par celles-ci.

Parallèlement, l'hypothalamus stimule la glande médullosurrénale sécrétant dans la circulation sanguine l'adrénaline, qui intensifie les actions du système sympathique, et entraîne le déclenchement d'une série de mécanismes :

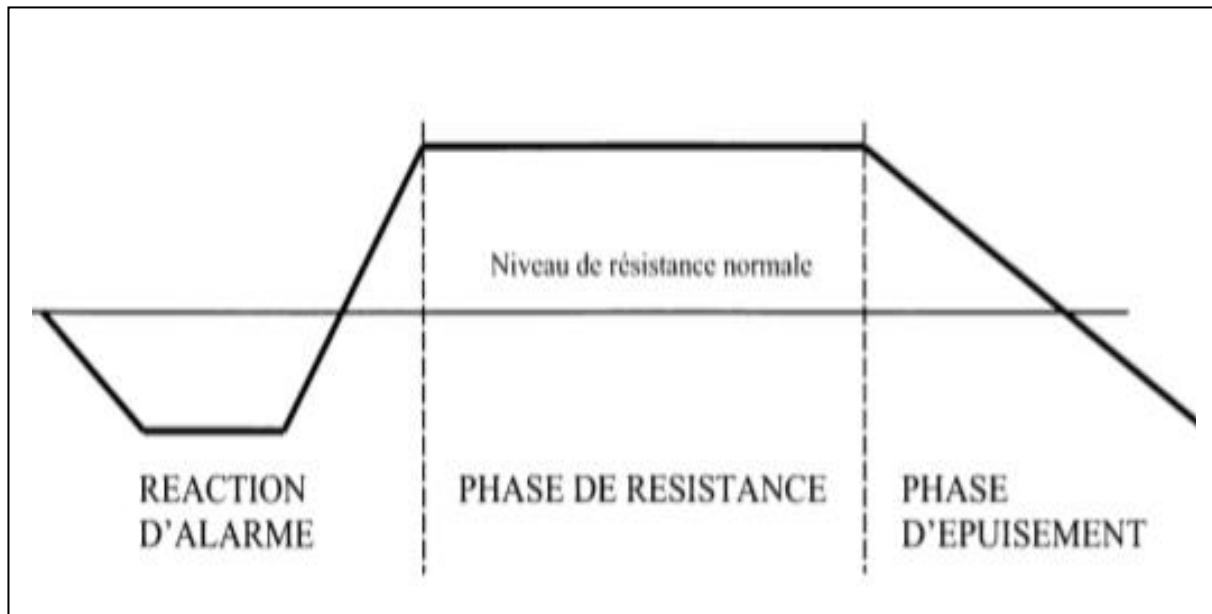
- mobilisation du glucose des réserves glucidiques du foie (glycogénolyse hépatique) ;
- pâleur due à la contraction des vaisseaux (vasoconstriction) visant à augmenter le débit sanguin ;
- transpiration (hypersudation), poils et cheveux dressés (horripilation), etc.

3.2. Stade II : La phase de résistance : si le facteur stressant persiste, les structures cérébrales activent une autre série de réactions chimiques et hormonales aboutissant à la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales et d'hormones thyroïdiennes.

Pendant la phase de résistance, le cortisol provoque aussi une diminution de l'immunité et de l'inflammation, ce qui peut être délétère lorsque le stress est fréquent ou prolongé. C'est le cas de l'étape suivante, celle du mauvais stress.

3.3. Stade III : la phase d'épuisement : ou stress chronique, qui survient lorsque les corticoïdes induits par le stress prolongé n'exercent plus leur rétrocontrôle. Le cortisol continue alors à être produit sans aucun freinage, devient excessif, les réserves énergétiques de l'organisme s'épuisent, la fatigue s'installe, l'immunité diminue, les fonctions de prise de décisions et de jugement s'altèrent, le risque d'infections, de maladies cardiovasculaires augmente ainsi que les troubles digestifs, les dermatoses, les maladies inflammatoires, l'obésité, le diabète de type 2 et l'affinité du cerveau envers les drogues. A ce stade,

l'organisme est beaucoup moins apte à subir un stress aigu, comme un passage d'examen ou n'importe quelle contrariété. Le risque de dopage à ce stade augmente également, de façon physiologique.



**Figure 01 : les trois stades du syndrome générale d'adaptation de Selye (1956)
(Quintard, 1994).**

4. L'homéostasie :

L'homéostasie est le processus par lequel une stabilité relative du milieu intérieur du corps est maintenue, de façon à ce que les fonctions métaboliques cellulaires se déroulent avec le maximum d'efficacité. L'homéostasie est assurée par les muscles et les glandes, dont le fonctionnement est régulé par les informations sensorielles provenant du milieu intérieur.

II. Les différentes formes de stress :

1. Le stress aigu est adaptatif :

1.1. De multiples médiateurs biologiques sont impliqués :

Un événement isolé, ressenti comme une menace, une situation d'incertitude ou d'imprévisibilité, conduisent à un stress aigu et à la recherche d'un nouvel équilibre. La mise en place des réponses psychobiologiques est généralement inconsciente.

L'amygdale (ou complexe amygdalien : ensemble de noyaux situés dans le lobe temporal médian, une région impliquée dans les intégrations émotionnelles), en interaction avec le locus coeruleus (noyau du tronc cérébral recevant les informations de la périphérie) a un rôle clé dans l'orchestration des réponses comportementales et biologiques de stress dans le

cerveau et le reste du corps. Ces deux structures sont interconnectées par leurs projections neuronales réciproques et entraînent une prompte activation du cerveau. Après une première phase de perception inconsciente, l'activation de l'amygdale est, dans une deuxième phase, modulée par ses connexions neuronales, d'une part avec le cortex préfrontal - région déterminante pour l'évaluation cognitive des informations reçues - et, d'autre part, avec l'hippocampe- structure clé dans la mémoire des expériences similaires déjà vécues. L'intervention de ces structures cérébrales contribue largement à la variabilité individuelle observée dans les réponses de stress (**Rodrigues SM et al., 2009**).

1.2. Le stress chronique est une désadaptation conduisant à la pathologie :

Dans des situations de stress chroniques ou intenses, la permanence des stressors empêche la récupération et le retour à l'équilibre, et des traces perdurent dans l'organisme, objectivées par des symptômes biologiques et psychologiques. Il est ici question du passage du normal au pathologique. Les changements pathologiques se révèlent dans les jours, les semaines, voire les années qui suivent les événements stressants par une dérégulation des systèmes de stress (**Sapolsky RM et al., 1986**).

Chapitre 02

L'axe hypothalamo

Hypophyso

Surrénalien

I. Mécanismes associant stress et pathologies :

Le maintien de l'homéostasie de l'organisme s'effectue par l'intermédiaire des systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire.

Ces différents systèmes communiquent entre eux. Les cellules nerveuses utilisent des neurotransmetteurs comme moyen de communication, les glandes endocrines des hormones et le système immunitaire des cytokines (interleukines, interférons...). (**Patris Eric Charles, 2010**).

Il n'existe pas à ce jour un mécanisme causal unique reliant stress et santé mentale, et la littérature expérimentale à ce sujet est considérablement dense. De nombreuses modalités physiopathologiques sont identifiées grâce à des modèles animaux, quelques uns sont suggérés chez l'homme. Parmi ces modalités, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou axe corticotrope, semble largement impliqué. L'hyperactivité de ce système en réponse au stress est très certainement pilotée par une hypersécrétion de Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), encore appelée Corticotropin-Releasing Factor (CRF), au niveau hypothalamique. L'activation excessive de l'axe est également responsable de l'augmentation de la sécrétion basale de glucocorticoïdes observée chez certains patients déprimés, probablement due à une déficience du rétrocontrôle de l'axe (**Pariante et Lightmann, 2008**) (figure 02) Processus moléculaires mis en jeu par le stress et la dépression (**Raison et coll., 2006**) Le stress aboutit à une libération de glucocorticoïdes, de Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) et de cytokines pro-inflammatoires (TNF : Tumor Necrosis Factor ; IL-1 : Interleukin-1 ; IL-6 : Interleukin-6). Dans la dépression, des modifications de la neurotransmission de sérotonine (5-HT), noradrénaline (NE) et dopamine (DA) altèrent les mécanismes de rétrocontrôle qui régulent la réponse de stress. L'hyperactivité sympathique contribue à l'activation du système immunitaire et à la libération de cytokines inflammatoires. Ces cytokines inflammatoires iront interférer avec les signaux monoaminergiques et neurotrophiques et vont également diminuer la sensibilité des récepteurs centraux des corticostéroïdes, aboutissant encore une fois à une réduction du contrôle feedback. BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor ; ACTH : Adrenocorticotropic Hormone.

Récemment, l'hypothèse d'une altération de la plasticité neuronale (structurelle et fonctionnelle) due au stress chronique et conduisant à la dépression a été affinée ouvrant la voie à de nouvelles thérapeutiques (**Fuchs et coll., 2004 ; Pittenger et Duman, 2008**) .

Une autre hypothèse a émergé, basée sur la théorie « glucocorticoïdes » du vieillissement cérébral (Sapolsky et coll., 1986 ; Landfield et coll., 2007) selon laquelle l'exposition chronique aux glucocorticoïdes serait liée au vieillissement cérébral au niveau de l'hippocampe et à la maladie d'Alzheimer. Selon cette hypothèse, il existerait un continuum entre stress chronique, dépression et maladie d'Alzheimer et le stress agirait à la fois sur le déclenchement et sur la progression de la maladie d'Alzheimer (Sotiropoulos et coll., 2008).

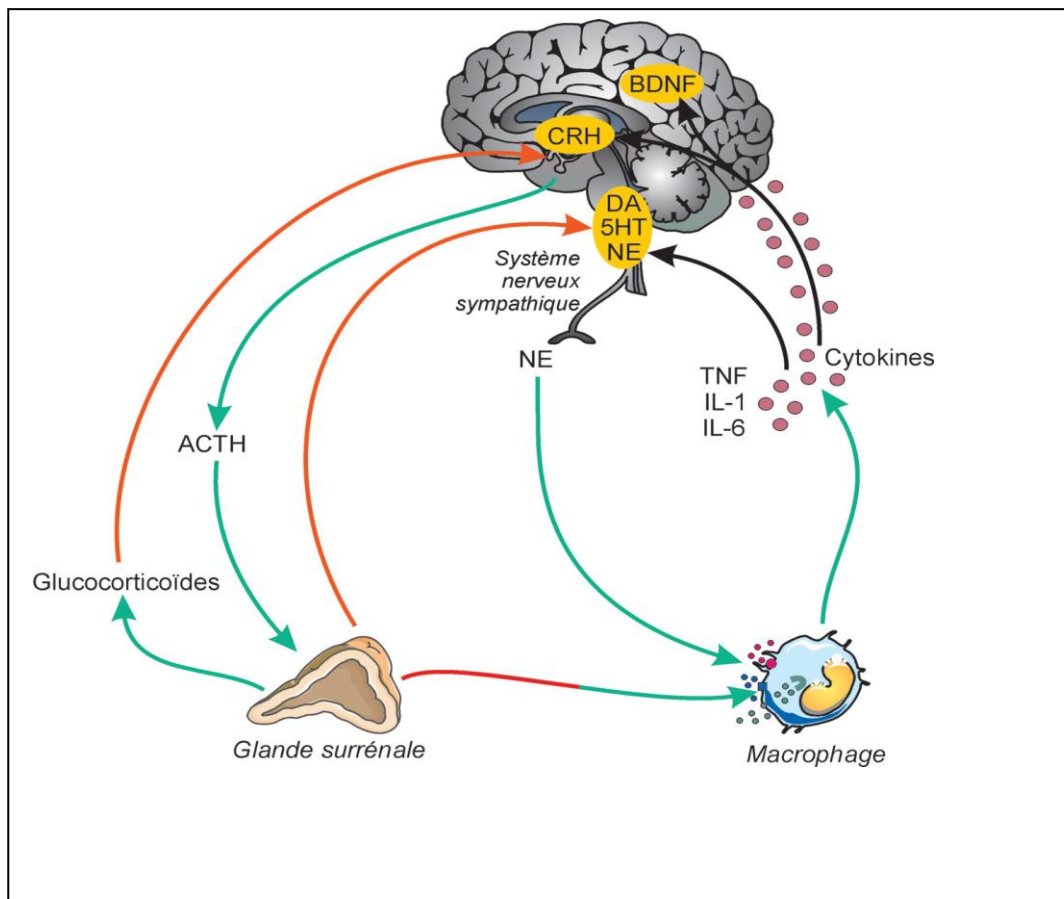


Figure 02 : Processus moléculaires mis en jeu par le stress et la dépression (Raison et coll., 2006)

Le stress aboutit à une libération de glucocorticoïdes, de Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) et de cytokines pro-inflammatoires (TNF : Tumor Necrosis Factor ; IL-1 : Interleukin-1 ; IL-6 : Interleukin-6). Dans la dépression, des modifications de la neurotransmission de sérotonine (5-HT), noradrénaline (NE) et dopamine (DA) altèrent les mécanismes de rétrocontrôle qui régulent la réponse de stress. L'hyperactivité sympathique contribue à l'activation du système immunitaire et à la libération de cytokines inflammatoires. Ces cytokines inflammatoires iront interférer avec les signaux monoaminergiques et neurotrophiques et vont également diminuer la sensibilité des récepteurs centraux des

corticostéroïdes, aboutissant encore une fois à une réduction du contrôle feedback. BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor ; ACTH : Adrenocorticotropic Hormone.

II. Le système nerveux central :

1. Définition :

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de l'organisme et dans son adaptation à l'environnement. Il reçoit et gère les informations sensorielles et coordonne les mouvements musculaires. Il est le siège des fonctions psychiques et intellectuelles. Le SNC est constituée par l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale comprend le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet (figure 1). Le cerveau est le chef d'orchestre du système nerveux ; il est également de centre des émotions et de l'intellect. Le tronc cérébral, constitué par le mésencéphale, la protubérance annulaire (ou pont de Varole) et le bulbe rachidien fait la jonction entre encéphale, cervelet et moelle épinière. Le cervelet assure le maintien de l'équilibre, de la posture, de la coordination des mouvements et de la mémoire gestuelle. La moelle épinière joue un rôle de transmission entre le cerveau et le reste du corps des informations sensibles et motrices et c'est le centre nerveux des réflexes. Le SNC est protégée à l'intérieur de cavités osseuses : boîte crânienne et colonne vertébrale. Il est par ailleurs enveloppé par 3 membranes protectrices, les méninges et il baigne dans le liquide céphalorachidien (LCR). La barrière hémato encéphalique, constituée par les cellules endothéliales avec des jonctions serrées, les pieds astrocytaires jointifs sur la paroi des vaisseaux et les péricytes localisés au niveau de la lame basale de l'endothélium vasculaire, joue un rôle de filtre et s'oppose à la pénétration de substances toxiques et d'agents pathogènes dans le SNC (**Patris Eric Charles, 2010**).

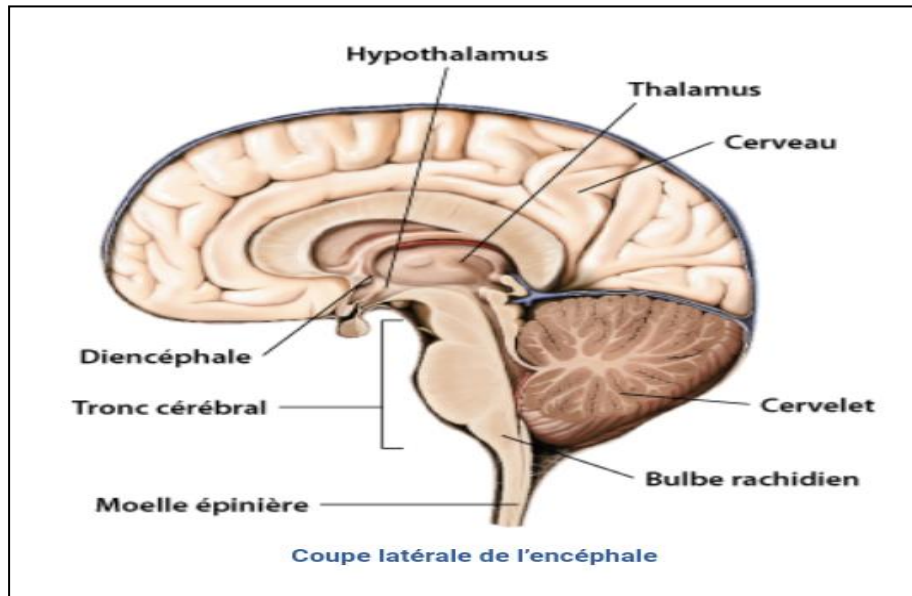


Figure 03 : structure du système nerveux (Patris Eric Charles, 2010).

2. Stress et système nerveux autonome(SNA) :

Parallèlement à cela, l'hypothalamus interagit également avec les organes endocriniens et immunitaires par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA), de manière plus rapide que l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), par l'intermédiaire des réseaux nerveux sympathique et parasympathique qui le subdivisent. L'action du sympathique au niveau de la médullosurrénale entraîne la libération de noradrénaline et d'adrénaline dans le courant sanguin. Le système sympathique aide dans l'ensemble l'organisme à s'adapter lorsque l'environnement semble délétère pour l'individu, qu'il s'agisse de situations d'urgences où de vives émotions se manifestent et sont ressenties, comme l'effroi ou la colère par exemple, ou bien qu'il existe au niveau organique une souffrance quelconque tissulaire. Il est activé par conséquent en période de stress. (Patris Eric Charles, 2010).

2.1. Modifications de l'activité du système nerveux autonome :

L'action de la CRH permet l'activation du versant orthosympathique du système nerveux autonome, entraînant la décharge catécholaminergique, provenant notamment de la médullosurrénale.

La libération de noradrénaline et d'adrénaline provoquent, entre autres, une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction des artérioles, une nouvelle répartition du débit sanguin, une augmentation du tonus musculaire, une hausse de la pression artérielle, un hypofonctionnement, voire un arrêt du fonctionnement, de certaines glandes et des perturbations fonctionnelles au niveau urogénital et intestinal. Il s'ensuit à terme, des risques

de tensions musculaires douloureuses, d'affections cardio-vasculaires, de troubles urogénitaux ou viscéraux.

L'innervation noradrénergique des tissus lymphoïdes est bien connue et les lymphocytes expriment des récepteurs β -adrénergiques. Dans une situation de stress chronique, les sujets stressés, comparés aux contrôles, présentent une augmentation de la réponse sympathique et une réduction de fonctionnalité de l'activité de cellule NK (**Vuitton DA et al ., 1999**).

III. Système endocrinien :

Au niveau de l'hypothalamus sont synthétisés la CRH (hormone de libération de l'hormone corticotrope), la LHRH (hormone de libération de l'hormone lutéinisante), la TRH (hormone de libération de la thyroïdostimuline), la SOM (sommatostatine).

Ces molécules contrôlent la sécrétion des hormones hypophysaires comme la POMC (proopiomélanocortine) qui se clive en donnant l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), la beta LPH (beta-lipotrophine) et la MSH (mélanostimuline), ou encore la FSH (hormone folliculo-stimulante), la LH (hormone lutéinisante), la TSH (hormone thyro-stimulante), la PRL (prolactine), la GH (hormone de croissance), la vasopressine et l'ocytosine.

Le stress va déclencher la sécrétion de CRH générant la sécrétion d'ACTH et enfin celle de corticoïdes surrénaliens. Les glucocorticoïdes surrénaliens (cortisol) ont de multiples effets sur le plan métabolique et exercent un rétrocontrôle au niveau du cortex, de l'hypothalamus et de l'hypophyse (**Patris Eric Charles, 2010**).

1. La réponse neuroendocrinienne :

L'action hormonale de la CRH consiste en l'activation de l'axe HPA et la libération de glucocorticoïdes.

Au niveau de l'axe corticotrope, un stress aigu se traduit par une activation de la CRH qui induit la sécrétion d'ACTH et de cortisol et une redistribution des cellules de l'immunité.

La réponse à un stress chronique implique la nécessité de maintenir une sécrétion soutenue de corticostéroïdes malgré les rétrocontrôles négatifs. Cela se traduit, au niveau central, par une surexpression des ARNm de la CRH et de la vasopressine (AVP) dans la zone parvocellulaire de l'hypothalamus. A l'inverse, l'ocytocine (OT) est capable de réduire les niveaux de base des glucocorticoïdes et de diminuer la réactivité de l'HPA (**Scantamburlo G et al ., 2009**). L'hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes pourrait être responsable d'un état d'immunosuppression modéré (**Kudielka BM, Wüst S, 2010**).

Les neurones hippocampiques peuvent subir un processus dégénératif sous l'effet d'une concentration locale excessive de glucocorticoïdes. L'hippocampe est la région clé des

processus mentaux d'apprentissage et de mémorisation. La perte neuronale touche principalement les neurones pyramidaux des aires CA3 et CA1. Un stress chronique réduit l'expression du BDNF («Brain Derived Neurotrophic Factor») dans l'hippocampe, impliqué dans la neurogenèse, la ramification neuronale et le développement de nouvelles synapses. Il pourrait aussi contribuer à l'atrophie ou à la mort des neurones pyramidaux de la région CA3. L'hypothèse selon laquelle les glucocorticoïdes auraient des effets modulateurs, et non exclusivement négatifs, sur la mémoire humaine, par ailleurs, été proposée. Les effets du CRH sont aussi modulés par les cytokines.

IV. Système immunitaire :

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, notamment transformation tumorale, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

L'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire (François L et al., 2018).

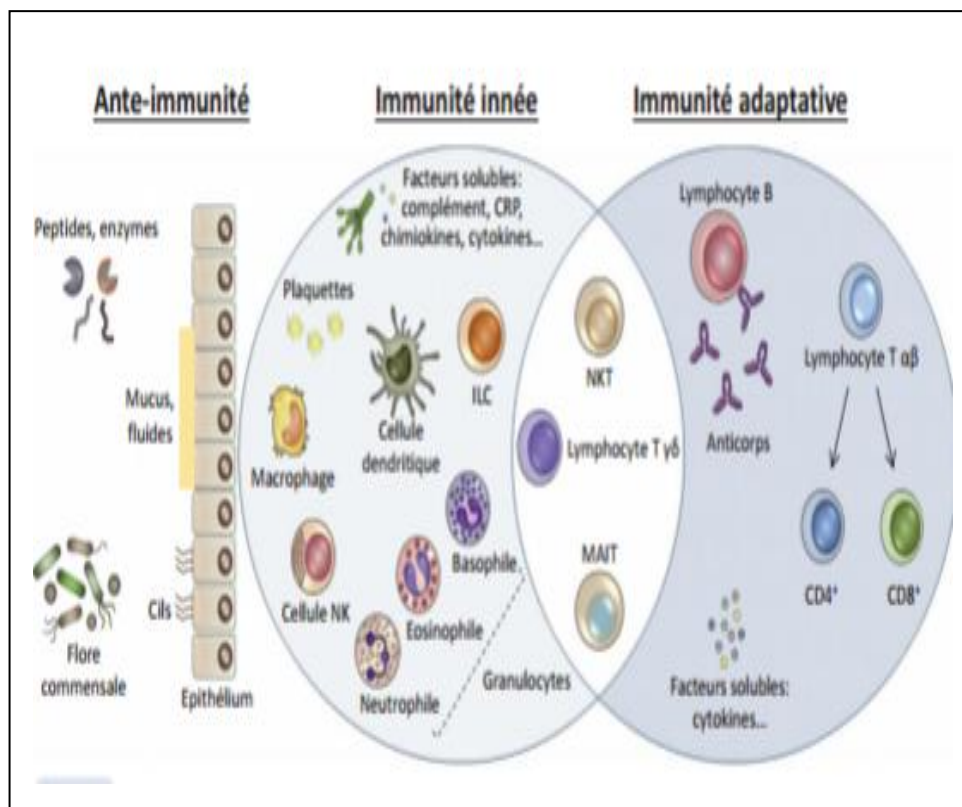


Figure 04 : Organisation générale du système immunitaire

Ce schéma illustre l'ensemble des acteurs du système immunitaire, qu'ils fassent partie de l'immunité innée, de l'immunité innée et adaptative, qu'ils soient de type moléculaire microbien ou cellulaire.

1. Immunité innée et immunité adaptative :

On distingue ces deux types d'immunité en raison de la nature profondément différente de leurs effecteurs et des mécanismes de mise en œuvre. Auparavant, on parlait d'immunité non spécifique pour l'immunité innée et d'immunité spécifique pour l'immunité adaptative.

1.1. Immunité innée :

L'immunité innée, encore appelée naturelle, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi.

L'immunité innée fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation...) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules tueuses naturelles, ou NK pour *Natural Killer*, macrophages...). Son activation constitue la réponse inflammatoire. **(Béné MC et al., 2018).**

L'immunité innée ou naturelle transmise par le génome du père et de la mère est opérationnelle dès la naissance. Elle repose sur des moyens physiques tels que :

1.1.1. Les barrières physiques cutanées et muqueuses ;

- Des moyens chimiques comme le pH acide du vagin et de l'estomac.
- Les flux de divers liquides : larmes, sécrétions nasales ou vaginales, urine.
- Des films muqueux au pouvoir « collant » ; des molécules directement ou indirectement germicides très nombreuses parmi lesquelles : le lysozyme, la lactoferrine, les défensines ; les interférons, le système du complément.
- Des cellules : des revêtements, du sang et des tissus : polynucléaires (PN), monocytes, macrophages, lymphocytes NK, pour ne citer que les plus connues **(Chatenoud L, Bach JF , 2008)** Les deux types d'immunité sont très étroitement complémentaires et synergiques **(Iwasaki A, Medzhitov R, 2008)**.

1.1.2. La réponse inflammatoire :

L'immunité innée est considérée comme la première « ligne de défense » lors des interactions hôte-pathogène. Quand un pathogène pénètre dans l'organisme, il est rapidement ingéré et détruit par les phagocytes en place. Si l'arrivée du pathogène est associée à des dommages tissulaires ou s'il est présent en trop grande quantité, un certain nombre de réponses sont engagées pour le contenir et l'éliminer. La réponse inflammatoire est un élément majeur de ce processus.

La réaction inflammatoire est une réponse normale, immédiate et transitoire à toute agression extérieure, qu'elle soit mécanique ou infectieuse (**Cavaillon, 1996**). Elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers le site de la lésion tissulaire. Elle peut se décomposer en trois éléments : augmentation du flux sanguin, augmentation de la perméabilité des vaisseaux capillaires, migration des cellules immunitaires depuis les vaisseaux vers les tissus. En réponse à l'agression, les cellules des tissus lésés produisent des médiateurs moléculaires (histamine, sérotonine, prostaglandines...) qui sont à l'origine de la production en cascade d'autres médiateurs nécessaires à l'enclenchement et à l'entretien d'un état inflammatoire. Certaines cytokines ont un rôle essentiel dans l'orchestration d'une inflammation d'origine microbienne. Ce sont notamment l'interleukine1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Les macrophages et les polynucléaires recrutés éliminent les pathogènes éventuellement présents en les phagocytant et en libérant des radicaux libres. La réponse inflammatoire initie aussi le processus de cicatrisation tissulaire.

D'autres facteurs sont produits pour limiter la production de cytokines pro-inflammatoires ou en contrecarrer les effets. Ces agents anti-inflammatoires sont constitués par des cytokines (transforming growth factor- β (TGF- β), IL-10, IL-4), des antagonistes de récepteurs (Antagoniste du récepteur de l'IL-1), des formes solubles de récepteurs pour les cytokines, ou des glucocorticoïdes. Dès que l'inflammation locale atteint une certaine importance, l'organisme est « averti » du processus par le passage de cytokines inflammatoires, notamment de l'interleukine-6 (IL-6), dans la circulation sanguine. L'IL-6 induit la libération par le foie de protéines de la phase aiguë (Protéine C-réactive (CRP), haptoglobine...), dont la fonction est de terminer la réponse inflammatoire (**Tilg et al., 1997**). Une réponse harmonieuse sous-entend un équilibre réussi entre les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs chargés d'en limiter la production et l'action. Dans le cas contraire, par des

mécanismes d'auto-entretien et d'amplification, la réponse inflammatoire peut s'accroître et entraîner un état pathologique.

1.2. L'Immunité adaptative :

L'immunité adaptative, de mise en oeuvre plus lente apparaît plus tardivement. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils participent à l'immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme native, alors que les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous forme de peptides et à condition qu'ils soient présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Cette réponse immunitaire, qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires, est le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes naïfs et l'antigène.

Une réponse secondaire se produit lors d'expositions ultérieures avec le même antigène. Cette réponse est plus rapide, plus ample et plus durable, donc plus importante et plus efficace pour éliminer l'antigène. La réponse secondaire résulte de l'activation des lymphocytes mémoires. Ces cellules qui ont une longue durée de vie ont été induites lors de la réponse primaire. La mémoire permet d'optimiser la capacité du système immunitaire à combattre les infections persistantes et récurrentes (**François L et al., 2018**).

2. Les cytokines :

Le système immunitaire comprend de nombreuses molécules solubles présentes dans la circulation, dans les espaces extracellulaires ou associées aux membranes. Parmi elles, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et le système du complément jouent un rôle primordial dans la défense contre les microbes (**Lelièvre JD et al., 2018**).

2.1. Définition :

Les cytokines sont des médiateurs solubles libérés par les cellules immunes (macrophages, monocytes) lors de l'activation du système immunitaire par un agent pathogène. Elles jouent un rôle central dans la coordination de la réponse immune, permettent la communication entre les différentes cellules immunes activées et amplifient la réaction inflammatoire en activant la multiplication macrophagique et la synthèse de certaines enzymes (**Lucile Capuron et al 2003**). Les interactions neuro-immunes en psychopathologie : l'exemple de la dépression sous interféron- α (**Andrew H et al.,2003**).

Les cytokines sont des molécules pro-inflammatoires, produites par le système immunitaire. Leur élévation est impliquée dans de nombreuses pathologies psychiatriques, comme le montre le schéma ci-après (figure 05).

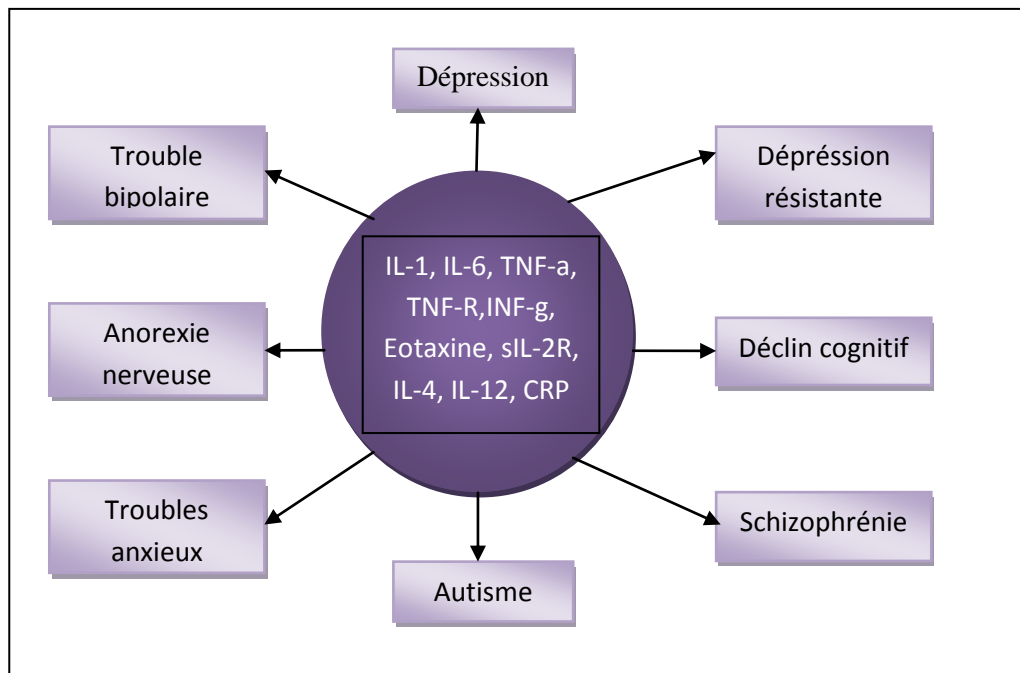


Figure 05 : L'implication des cytokines dans de nombreuses pathologies psychiatriques (Masi et al., Mol psychiatr, 2015).

2.2. Cytokines et reponse biologique au stress au niveau de l'axe HHS :

Le stress est associé à une activation de plusieurs systèmes neuroendocriniens, incluant le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) (figure 06). L'axe HHS a été abondamment étudié et décrit (Besedovsky H, Del Rey A, 1996).

Les neurones hippocampiques peuvent subir un processus dégénératif sous l'effet d'une concentration locale excessive de glucocorticoïdes (Wooley C et al., 1990). Celle-ci peut engendrer une toxicité par la libération accrue des acides aminés excitateurs, elle-même amplifiée par l'augmentation de la densité de leurs récepteurs liée à cette concentration excessive. Les pertes neuronales touchent principalement les neurones pyramidaux des aires CA3 et CA1 (Stein-Behrens B et al., 1994). L'hippocampe est la région-clé du cerveau pour les processus mentaux d'apprentissage et de mémorisation.

L'amygdale, fortement impliquée dans l'émotivité, est riche en récepteurs stéroïdiens dont l'activation accroît, elle aussi, la libération de CRH (Nadeau S, Rivier S., 1999).

Les cytokines, polypeptides médiateurs de l'immunité et de l'inflammation, participent à des fonctions biologiques très diverses dans plusieurs systèmes, dont le SNC. La présence de

cytokines inflammatoires dans le cerveau a été initialement attribuée à une synthèse exclusive par les cellules myélo-monocytaires infiltrantes. Puis des études sur des cellules en culture ont montré une capacité de synthèse du TNF α par les cellules gliales, les astrocytes et surtout par la microglie (**Holsboer F,1999**) . L'expression dans le cerveau des cytokines peut se produire sous la forme d'un processus en chaîne. Ainsi, le TNF α stimule la production de CSF-1 in vitro par les astrocytes. Le CSF-1 induit la prolifération de la microglie. La microglie activée est elle même capable de libérer du TNF α et de l'interleukine-1 (IL-1). Le TNF α induit une prolifération des astrocytes.

Les récepteurs de différentes cytokines sont présents dans le cerveau, soit dans l'hypothalamus même, soit dans des structures cérébrales directement connectées à l'hypothalamus. Ceux de l'IL-1 sont situés principalement dans l'hippocampe et l'hypothalamus (**Vitkovic L et al., 2000**); ceux de l'IL-6 ont été localisés dans l'hippocampe, l'hypothalamus, le gyrus dentelé et le cortex piriforme (**Vitkovic L et al., 2000**) . L'expression du récepteur de l'IL-6 augmente considérablement dans l'hypothalamus au moment où s'achève la maturation de l'axe HHS.

Des récepteurs du TNF sont exprimés sur diverses populations de cellules neuronales dans de nombreuses régions du cerveau dont l'hippocampe, le cortex, l'amygdale et les noyaux de la base (**Vitkovic L et al., 2000**) , ainsi que sur les oligodendrocytes (**Tchélingérian J et al., 1995**). En effet, neurones et cellules gliales du cerveau, étant capables de synthétiser le TNF α ainsi que son récepteur.

De nombreux effets du TNF α sur le système nerveux pourraient être expliqués par son action sur la voie de signalisation par les protéines G (**Benzing T et al., 1999**) , voie activée après la stimulation de nombreux récepteurs des neuromédiateurs.

Le TNF α pourrait avoir accès aux éléments cytoplasmiques des neurones par internalisation du complexe récepteur-ligand, de nombreuses populations neuronales exprimant l'un ou l'autre des récepteurs de cette cytokine. L'axe HHS est sensible à l'action complexe des cytokines, qu'elles soient produites dans le SNC ou acheminées par voie sanguine du fait de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans la région hypothalamique.

L'IL-1, l'IL-6, l'interféron et le TNF α ont une action activatrice sur cet axe. La libération par les surrénales de glucocorticoïdes inhibe la réponse inflammatoire et permet de contenir la réaction immunitaire.

Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV), où sont localisés les neurones producteurs de CRH, est sensible à l'action de l'IL-1 et à celle de son antagoniste, l'IL-1Ra

(Cartmell T et al.,1999). La libération de CRH, est stimulée par les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et l'IFN α , mais inhibée par la cytokine anti-inflammatoire TGF α . L'activation de l'axe HPA par les cytokines s'accompagne également d'effets sur le métabolisme de certains neuromédiateurs. Ainsi l'administration d'IL-1 stimule le métabolisme de la noradrénaline et de la sérotonine, notamment dans l'hypothalamus (Dunn A et al.,1999).

Les surrénales constituent un autre site d'interaction entre l'axe HPA et les cytokines (Marx C et al.,1998). En effet, la production des principales cytokines pro- et anti-inflammatoires se situe dans le cortex des surrénales. Elle y est réglée par de nombreux agents moléculaires, dont les endotoxines, les neuromédiateurs et certaines hormones, dont les glucocorticoïdes.

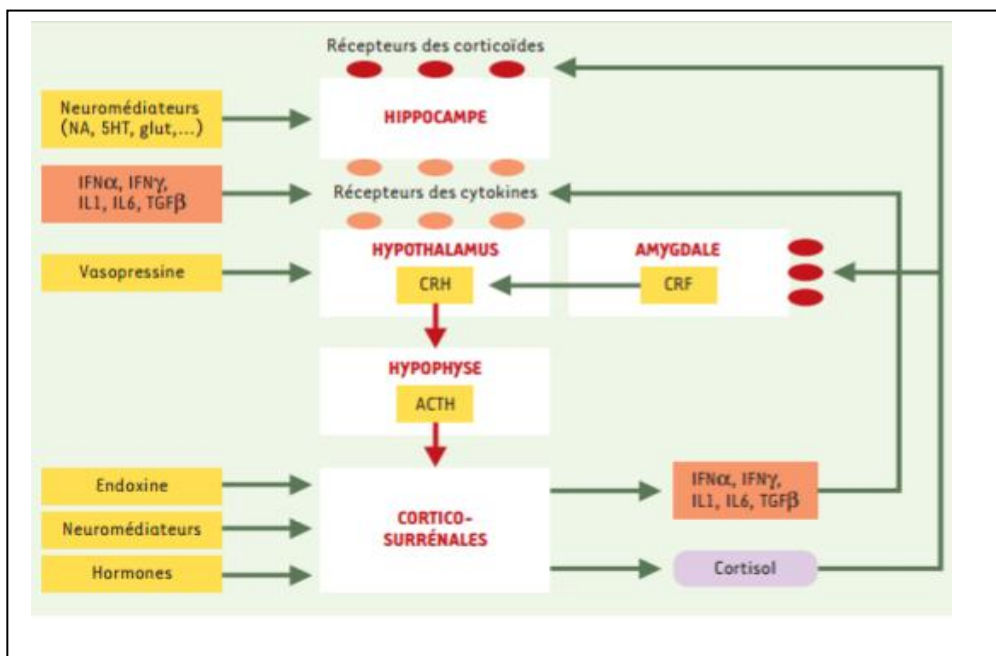


Figure 06 : Représentation schématique des interventions des cytokines dans le fonctionnement de l'axe du stress.

Les neurones parvocellulaires du noyau para ventriculaire de l'hypothalamus produisent la CRH, hormone également abondante dans l'amygdale. Cet autre site joue un rôle crucial dans la perception de peur et d'anxiété et la production de noradrénaline qui stimule les neurones du noyau para ventriculaire de l'hypothalamus. Dans des conditions normales, l'action de la CRH sur les cellules corticotrophes de l'hypophyse induit et règle la sécrétion de l'ACTH, soit en l'augmentant à la suite d'un stress, soit en la réduisant en fonction de la concentration élevée de corticoïdes. Les effets de la CRH sont eux-mêmes modulés par la vasopressine et par certaines cytokines.

Véhiculé par la circulation sanguine, l'ACTH agit sur les corticosurrénales qui, en réponse, produisent le cortisol. Ce dernier, utilisant également la voie sanguine, agit notamment sur l'hypothalamus, sur l'hippocampe et sur l'amygdale et participe à la régulation de l'immunité.

Chapitre 03

L'effet de stress

Sur la fonction

Du système immunitaire

I. La relation stress-immunité :

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

Le stress active le système nerveux central qui active, à son tour, la production de cytokines, médiateurs de l'immunité et de l'inflammation. Par ailleurs, la synthèse des cytokines module la libération de CRH. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), d'autres sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-14).

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

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

II. Conséquences du stress sur les cellules immunitaires :

1. Stress et cellules de l'immunité innée :

1.1. Le stress module l'activité antimicrobienne :

Les effets du stress sur les macrophages dépendent fortement du compartiment dans lequel ils se trouvent. Un stress aigu peut inhiber ou favoriser certaines fonctions antimicrobiennes des macrophages et des neutrophiles. 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**). La

production de superoxyde (H₂O₂) semble être décriue par le stress, que celui-ci soit de nature aiguë ou chronique (**De Castro et al., 2000; Oishi et al., 2003**).

1.2 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**). En particulier, la capacité de l'IFN-g à induire l'expression des molécules du CMH II par les macrophages péritonéaux est décriue chez les animaux stressés (**Jiang et al., 1990; Zwilling et al., 1992**). Simultanément, la CPA présente d'autres molécules membranaires qui constituent des signaux de co-stimulation nécessaires à une présentation efficace de l'antigène. Les glucocorticoïdes inhibent aussi l'expression des molécules de costimulation par les cellules dendritiques (**Moser et al., 1995**).

2. Stress et cellules de l'immunité acquise :

2.1 Stress immunosuppresseur ou immunostimulant :

Le stress a longtemps été considéré comme immunosuppresseur parce qu'il inhibe certaines fonctions lymphocytaires. Par exemple, il peut diminuer la concentration plasmatique des anticorps produits en réponse à une vaccination (**Moraska et al., 2002; Zalcman et al., 1988**). In vitro, le stress inhibe aussi la prolifération lymphocytaire (**Fleshner et al., 1995a; Rinner et al., 1992; Shurin et al., 1994**) et la production de cytokines par les lymphocytes (**Dobbs et al., 1996; Fleshner et al., 1995b; Sonnenfeld et al., 1992**). Cependant, l'inhibition des lymphocytes par le stress n'est pas systématique. Le stress 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**). Quelques études suggèrent qu'il existe une fenêtre précise pendant laquelle le développement de la réponse spécifique peut être altéré par le stress. Lors d'une réponse primaire, l'exposition au stress juste avant ou pendant les 24 heures suivant la vaccination serait une période critique. Un stress survenant plus tardivement n'aurait que peu ou pas d'effet (**Kusnecov and Rabin, 1993; Moynihan et al., 1990; Wood et al., 1993; Zalcman et al., 1988**).

2.2 Les lymphocytes sont inhibés par des macrophages « suppresseurs » :

L'activation du système de l'immunité innée lors du stress pourrait être responsable de l'inhibition de certaines fonctions lymphocytaires. En effet, la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 semble associée à l'inhibition de la production d'anticorps après une stimulation antigénique (**Moraska et al., 2002**). De plus, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T dans la rate ou dans les ganglions lymphatiques après un stress disparaît si l'on enlève les macrophages de la culture cellulaire (**Coussons-Read et al., 1994; Fleshner et al., 1995a**). Il est probable que les macrophages exercent leur propriété suppressive via la production de NO (**Coussons-Read et al., 1994**). Dans la rate, la diminution de la prolifération lymphocytaire est induite par les catécholamines puisque l'utilisation d'antagonistes des récepteurs b-adrénergiques prévient l'effet du stress. Le rôle des glucocorticoïdes serait moins important puisque l'adrénalectomie ne supprime pas l'effet inhibiteur du stress (**Cunnick et al., 1990**). En revanche, la suppression de la prolifération des lymphocytes sanguins serait plutôt permise par les glucocorticoïdes (**Cunnick et al., 1990**).

3. L'effet du stress sur la balance Th1/Th2 :

Lorsque le stress augmente la production d'anticorps en réponse à une vaccination, cet accroissement est dû aux IgM et IgG1 mais pas aux IgG2a (**Shanks and Kusnecov, 1998**). Inversement, lorsque le stress diminue la production d'anticorps, celle-ci concerne les IgG2a mais pas les IgG1 (**Fleshner et al., 1996**). Dans les deux cas, la balance est en faveur des immunoglobulines de type Th2.

Une autre méthode consiste à compter le nombre de clones de type Th1 et Th2 dans les organes lymphatiques en réponse à une vaccination. La présence du marqueur moléculaire CD45RC sur les lymphocytes Th permet de différencier les cellules de type Th1 (CD45RC+) de celles de type Th2 (CD45RC-).

Enfin, la balance Th1/Th2 peut être appréciée en mesurant la quantité de cytokines de type 1 et 2 produites *in vitro*. Certaines études rapportent effectivement une orientation de la production de cytokines vers le type Th2 (**Iwakabe et al., 1998; Moynihan et al., 1994; Zhang et al., 1998**).

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

Le basculement vers un profil Th2 lors du stress s'expliquerait par le fait que les glucocorticoïdes favorisent la production de cytokines de type Th2 par les lymphocytes T

CD4 et inhibent la production de cytokines Th1 (**Daynes and Araneo, 1989; Ramirez et al., 1996**). Globalement, les catécholamines inhibent les lymphocytes de type 1. Les clones Th1 expriment le récepteur adrénergique b2 et leur exposition *in vitro* à un agoniste du récepteur inhibe la production d'IL-2 et d'IFN-g. En revanche, le récepteur b2-adrénergique est indétectable sur les clones Th2 et leur production de cytokines n'est pas altérée par les catécholamines (**Ramer-Quinn et al., 1997**).

5. Le stress augmente la production de cytokines inflammatoires :

La plupart des études concernant la production de cytokines par les cellules immunes après stress utilisent des mitogènes spécifiques des lymphocytes T ou B (phytohémagglutinine, concanavoline A, pokeweed) ou des antigènes contre lesquels l'animal avait été préalablement vacciné (globules rouges de mouton, KLH...). Des études récentes se sont intéressées à la capacité de ces cellules à produire une réponse de type inflammatoire, en utilisant par exemple du lipopolysaccharide (LPS). Il semble que le stress puisse accroître la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 ou l'IL-6 par les cellules spléniques en réponse au LPS (**Moraska et al., 2002; Stark et al., 2001**).

Il est vraisemblable que les catécholamines soient impliquées dans cette production de cytokines inflammatoires.

6. Le stress induit un état de résistance aux glucocorticoïdes :

Après une session de chocs électriques ou un stress social chronique, la sensibilité des cellules immunitaires à l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est diminuée (**O'Connor et al., 2003; Stark et al., 2001**). Cela se traduit par un moindre effet inhibiteur de l'hormone sur la prolifération des cellules immunitaires et sur leur production de cytokines inflammatoires (**Stark et al., 2001**). Chez la souris, il a pu être montré que cette modification de sensibilité concerne les macrophages mais pas les lymphocytes B (**Stark et al., 2001**). De façon intéressante, la résistance aux glucocorticoïdes n'apparaît pas dans tous les compartiments ; elle est observée dans la rate mais pas dans la cavité péritonéale (**Avitsur et al., 2002a**). Ce phénomène s'atténue progressivement après l'arrêt du stress. Ainsi, la résistance induite par le stress social chez la souris est toujours visible dix jours après la fin du stress mais a totalement disparu au bout d'un mois (**Avitsur et al., 2002a**).

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

GR-hormone d'inhiber la transcription des gènes de la voie NFκB tels que ceux des cytokines pro-inflammatoires. Les mécanismes par lesquels le stress affecte la translocation des GR sont en revanche inconnus.

7. Le stress diminue l'inflammation au niveau de la peau :

Le stress module aussi la réponse inflammatoire au niveau des muqueuses. Il est notamment soupçonné d'augmenter les pathologies inflammatoires du tube digestif (**Hart and Kamm, 2002**). En revanche, le stress diminue la réponse inflammatoire de la peau (**Campisi et al., 2002; Mercado et al., 2002a**). Cet effet semble être à double tranchant. En réponse à une injection sous-cutanée d'*Escherichia coli*, des rats stressés par une session de chocs électriques atteignent plus rapidement le pic de la réponse inflammatoire locale. Ce pic est de plus faible amplitude que chez les animaux témoins et l'inflammation est plus rapidement résolue, sans que l'efficacité de la réponse contre la bactérie ne soit détériorée (**Campisi et al., 2002; Deak et al., 1999**). Il est possible que la résolution plus rapide de l'inflammation soit permise par élimination accélérée des bactéries, grâce à une stimulation des fonctions antimicrobiennes des cellules phagocytaires par le stress.

En revanche, dans le cas d'une blessure ouverte, le stress retarde le phénomène de cicatrisation cutanée. Chez des souris soumises à un stress de contention chronique, les cinétiques de production d'IL-1 et du facteur de croissance des kératinocytes sont modifiées par rapport aux animaux témoins, avec un pic moins important le jour qui suit la blessure, mais une production plus longue dans le temps (**Mercado et al., 2002a**). Ceci résulte en une cicatrisation plus lente (**Mercado et al., 2002b**) et favorise donc le développement de bactéries opportunistes sur la plaie (**Rojas et al., 2002**). La production accrue de NO au site d'inflammation chez les animaux stressés est peut-être responsable de l'inhibition de la réponse inflammatoire (**Campisi et al., 2002**). En effet, le NO exerce des propriétés inhibitrices sur l'activité de cellules immunitaires, notamment sur les lymphocytes (**Coussons- Read et al., 1994**).

Les conséquences du stress dépendent donc du compartiment auquel on s'intéresse (immunité systémique ou des muqueuses cutanée, pulmonaire ou digestive), et de la nature aiguë ou chronique du stress étudié.

8. L'effet du stress sur l'immunité anti tumorale :

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

infligé à ces rats, stimule le développement de métastases, et augmente le taux de mortalité. Cette suppression de l'activité des cellules NK a duré parallèlement au développement des métastases. Il a déduit, que sous stress, l'altération de l'activité des NK est le médiateur principal de développement de métastases.

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

L'immunité anti tumorale est affectée aux deux niveaux, cellulaire et moléculaire : (**Ader R et al.,1995**).

8.1 Au niveau cellulaire:

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

8.2 Au niveau moléculaire :

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

Plusieurs hypothèses ont devancées pour expliquer l'effet du stress sur l'histoire de la maladie cancéreuse via l'immunité anti tumorale.

Les hypothèses les plus citées rejoignent l'effet immunosuppresseur des hormones de stress (cortisol, adrénaline) ; ces dernières sont connues pour leur action suppressive sur la sécrétion de l'IL12 et TNF α par les cellules présentatrices de l'antigène qui ont pour rôle de stimuler le développement des TH1 et d'orienter vers la réponse immunitaire cellulaire via l'activité cytotoxique des lymphocytes, des cellules NK et des macrophages .

Le stress diminue aussi l'expression des récepteurs de l'IL2 au niveau des lymphocytes T. L'IL10, par contre, se trouve à des taux élevés et stimule le développement des TH2. Le stress, donc, privilégie la réponse immunitaire humorale au dépend de la réponse cellulaire plus impliquée dans l'immunité anti tumorale (**Agarwal SK, Marshall GD Jr.,1998**).

La mélatonine, une autre hormone de l'axe hypothalamo- hypophysaire, a fait l'objet d'études dans ce domaine. Le stress chronique, en effet, perturbe le rythme circadien de cette hormone et peut avoir des implications dans la pathogénie de maladie tumorale.

Plusieurs travaux épidémiologiques montrent que l'incidence de cancer est accrue chez les sujets à haut risque de dérèglement du rythme de sécrétion de la mélatonine. L'interaction entre mélatonine et pathogénie cancéreuse ferait intervenir l'immunité anti tumorale ; l'hypothèse étant que la mélatonine active la sécrétion de cytokines comme l'IL2, l'IL6, le TNF δ , le TNF α , stimule les cellules NK provoquant un effet pro-apoptotique direct sur les cellules cancéreuses et un autre effet anti oxydatif (Kwiatkowski F et al.,2005) .

II. Conséquences physiopathologiques d'un stress chronique :

Le stress, les stimuli cognitifs, par le biais de l'hippocampe, et le rythme circadien modulent simultanément le système nerveux et le système endocrinien. Ces deux systèmes sont aussi activés par des stimuli agissant sur le système immunitaire impliquant la synthèse des cytokines. Le médiateur clé qui intègre les réponses au stress de ces différents systèmes est la «Corticotrophin Releasing Hormone» (CRH) (Wazières B et al ., 1999) . L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) conduit à une synthèse de glucocorticoïdes tandis que la stimulation du locus coeruleus entraîne l'activation du système nerveux sympathique avec la production de catécholamines. La première étape consiste en l'interprétation du facteur stressant par les structures limbiques. Les neurones contenant la CRH sont régulés par l'amygdale et l'hippocampe. L'anxiété lors d'un stress peut provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement hippocampique. L'amygdale joue un rôle crucial dans la perception de la peur et de l'anxiété et dans la production de noradrénaline qui stimule les neurones para ventriculaires de l'hypothalamus. Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes, exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif (Vuitton DA et al.,1999) .

III. Modulation hormonale des fonctions immunitaires :

La réponse neuroendocrinienne permet de mettre le système immunitaire en état d'alerte. En effet, les cellules immunitaires disposent de récepteurs pour bon nombre des acteurs neuroendocriniens cités ci-dessus. Les récepteurs des glucocorticoïdes, de la prolactine, de l'hormone de croissance, de l'oestradiol ou de la testostérone sont exprimés par les cellules immunitaires. En général, les glucocorticoïdes, les androgènes, la progestérone et l'ACTH

dépriment les fonctions immunitaires, alors que la GH, la prolactine, la thyroxine et l'insuline les stimulent (**Besedovsky and Del Rey, 1996; Dorshkind and Horseman, 2001**). Le système immunitaire intègre aussi des informations nerveuses : les organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) et secondaires (rate et ganglions) sont sous le contrôle de terminaisons nerveuses sympathiques et cholinergiques (**Felten and Felten, 1991**). Les leucocytes expriment des récepteurs pour de nombreux neurotransmetteurs et neuropeptides : récepteurs α -adrénergiques, récepteurs aux endorphines, aux enképhalines, à la substance P, à la somatostatine et au peptide vasointestinal (**Blalock, 1989**).

Les glucocorticoïdes sont connus pour leur activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice (**Munck et al., 1984**). Lors d'une réponse inflammatoire, ils inhibent la production de cytokines inflammatoires par les macrophages et les lymphocytes T, ils aident à réguler la réponse de fièvre et favorisent la production de protéines de la phase aiguë par le foie (**Munck et al., 1984; Wilckens and De Rijk, 1997**). Ils inhibent aussi la prolifération des lymphocytes T, diminuent l'activité bactéricide des macrophages et suppriment l'activité cytotoxique des cellules tueuses naturelles (NK). Cependant, les glucocorticoïdes peuvent aussi exercer des propriétés immunostimulantes sur les lymphocytes B (**Wilckens and De Rijk, 1997**). Ils favorisent la recirculation des cellules immunitaires (**Dhabhar et al., 1995**). Le système sympathique exerce également un contrôle sur le trafic des cellules immunitaires, notamment en favorisant la libération de chémokines qui attirent les neutrophiles sur le lieu de l'inflammation (**Elenkov et al., 2000**). Les catécholamines orientent la différenciation des cellules T, modulent la prolifération lymphocytaire, l'activité bactéricide des macrophages et l'activité cytotoxique des NK (**Elenkov et al., 2000**). Elles peuvent jouer un rôle tantôt immunostimulant, tantôt immunosuppresseur.

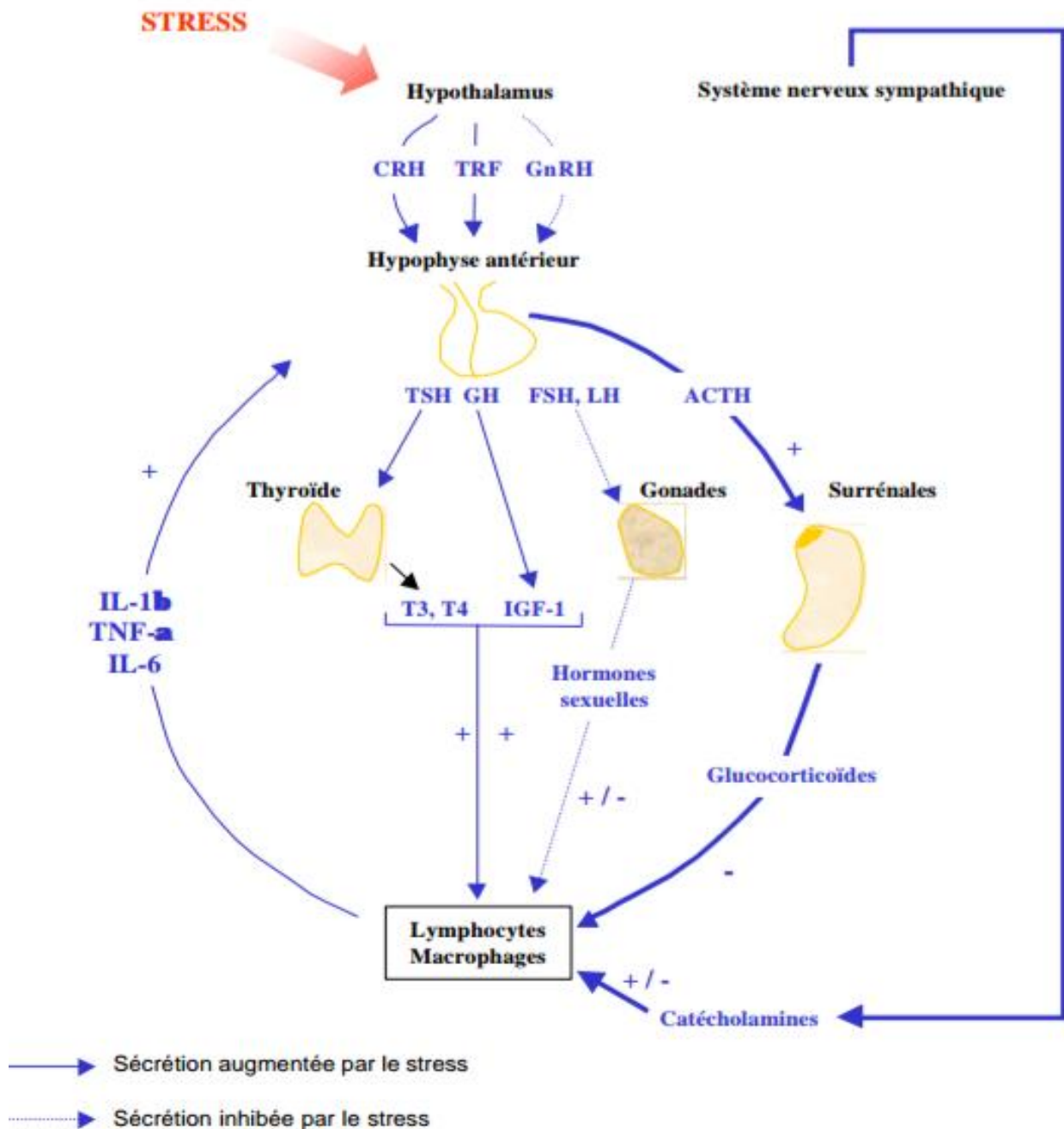


Figure 07: Systèmes neuroendocriniens activés lors du stress.

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

IV. L'effet de stress sur l'obésité abdominale :

Le stress chronique favorise également l'obésité abdominale via le neuropeptide Y(NPY), un neurotransmetteur orexigène libéré directement dans les tissus adipeux (**Kuo et coll., 2008**). Enfin, le stress chronique provoque une augmentation de la faim avec une appétence marquée pour une nourriture riche en calories, lien supplémentaire avec l'obésité (**Teegarden et Bale, 2008**). Sous l'effet des glucocorticoïdes, l'humain tend à augmenter sa consommation d'aliments réconfortants (comfort food) et conséquemment son poids corporel (**Dallman et coll., 2003**).

L'hyperactivité de l'axe corticotrope et du système sympathique en cas de stress chronique a une action directe sur l'obésité viscérale : le cortisol supprime l'effet bénéfique des hormones sexuelles et de l'hormone de croissance au niveau viscéral et stimule directement la prolifération des adipocytes (**Kyrou et Tsigos, 2007 et 2009**). Réciproquement, l'obésité provoque un état inflammatoire médié par les cytokines TNF- α et IL-6, dont la sécrétion est proportionnelle à la masse adipeuse. Ces cytokines pro-inflammatoires sont associées au risque cardiovasculaire et à l'insulinorésistance et stimulent en retour l'axe corticotrope, créant un cercle vicieux délétère (**Kyrou et Tsigos, 2007 et 2009**) (figure 08).

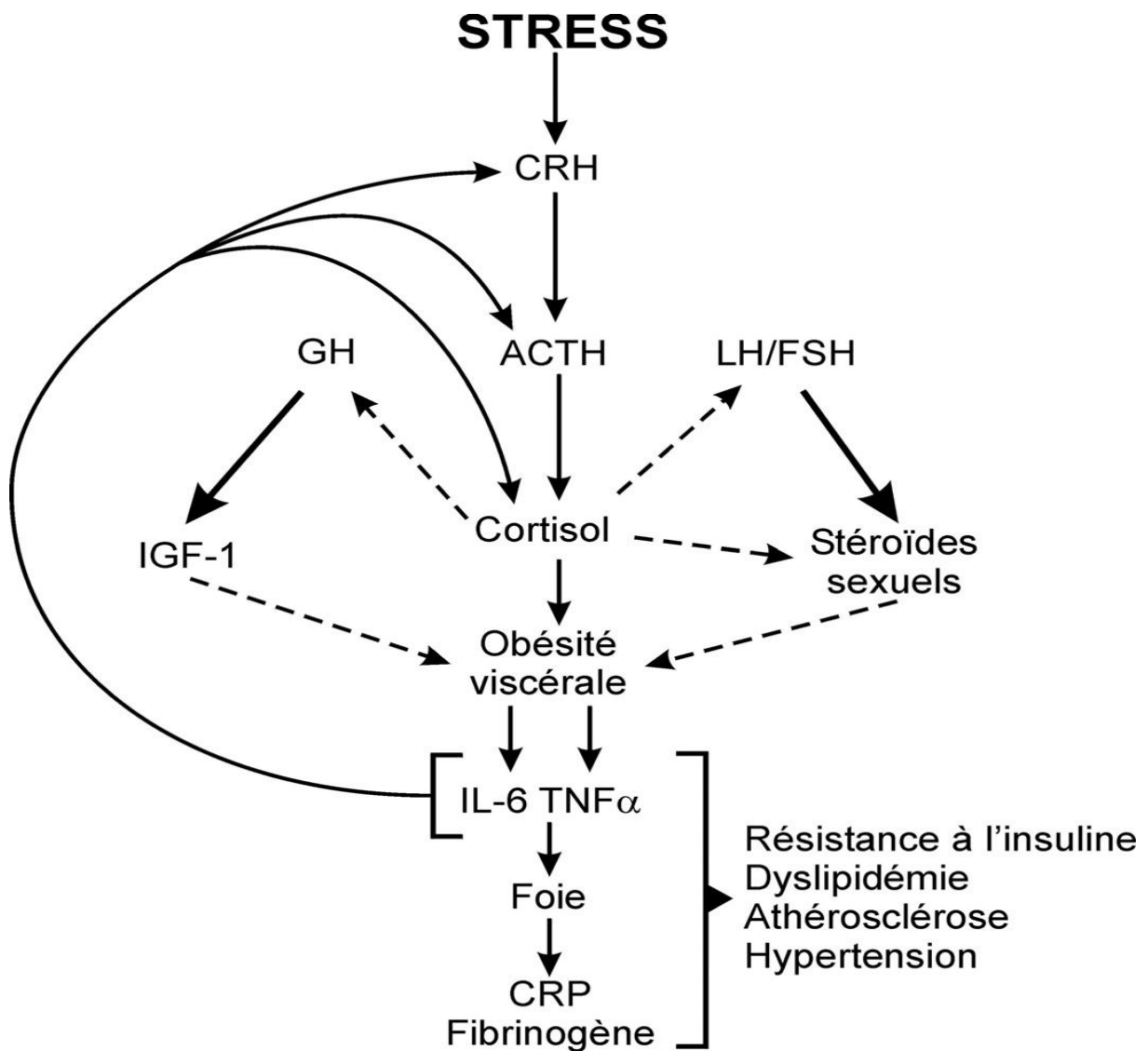


Figure 08 : Représentation schématique des relations réciproques entre le stress chronique et l'obésité viscérale, aboutissant au syndrome métabolique (d'après Kyrou et Tsigos, 2008)

L'activation chronique de l'axe corticotrope favorise l'obésité viscérale et la réduction de la « masse maigre » (lean body mass). Le cortisol freine l'axe de l'hormone de croissance et l'axe gonadal et stimule directement la prolifération d'adipocytes. Réciproquement, l'IL-6 et le TNF- α , produits en excès par les tissus adipeux en augmentation, stimulent l'axe corticotrope provoquant un cercle vicieux (CRH : Corticotropin-Releasing Hormone ; ACTH : Adrenocorticotropin Hormone ; LH: Luteinizing Hormone ; FSH : Follicle-Stimulating Hormone ; GH: Growth Hormone ; IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1 ; TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α ; IL- 6 : Interleukin-6 ; CRP : C-Reactive Pprotein) ; Flèche en trait plein : activation ; Flèche en pointillé : inhibition .

V. Troubles musculosquelettiques (TMS) :

Les TMS, ou troubles musculosquelettiques, sont des maladies multifactorielles à composante professionnelle.

L'existence d'un lien entre troubles musculosquelettiques et stress est largement suspectée suite à des études épidémiologiques qui ont montré une association entre les deux (Macfarlane et coll., 2009). (figure 09).

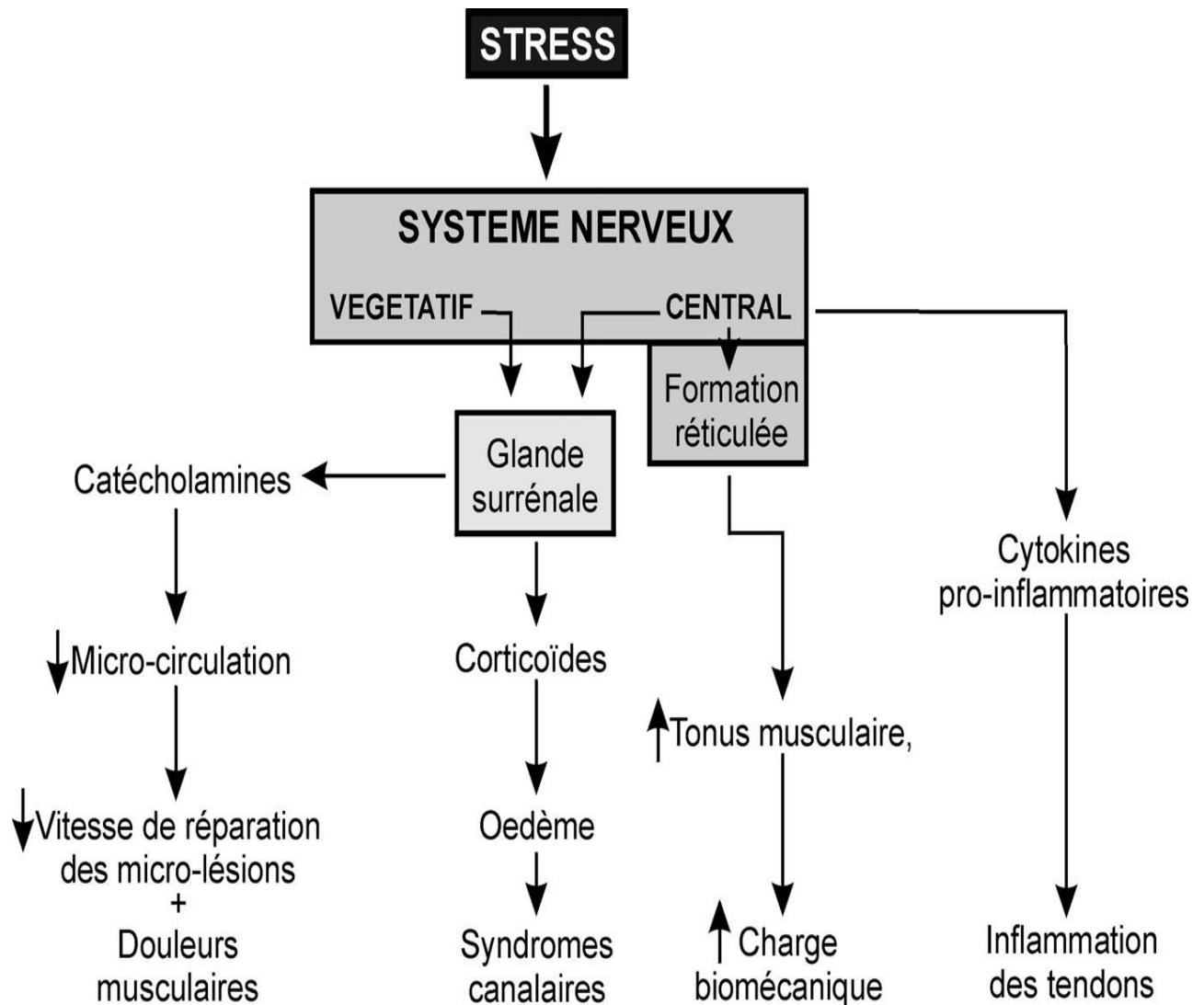


Figure 09 : Liens biologiques entre stress et TMS (selon Aptel et Cnockaert, 2002)

Premièrement, le stress via l'activation du système nerveux central accroît le niveau d'activité (« tonus ») de la formation réticulée localisée dans le tronc cérébral, laquelle à son tour augmente le tonus musculaire. Cette augmentation de tonus musculaire accroît la « charge

biomécanique » des muscles et des tendons et contribue ainsi à augmenter le risque de TMS (**Aptel et Cnockaert, 2002 ; Nilsen et coll., 2007**).

Enfin, le stress pourrait également agir sur le système immunitaire via la production/libération de cytokines. Certaines de ces cytokines, telles les interleukines (IL-1, IL-2, IL-10...) sont pro-inflammatoires. Pour ce qui concerne les TMS, ces interleukines favoriseraient voire provoqueraient des TMS (inflammation des tendons).

Les relations entre les facteurs de stress et les maladies infectieuses sont très étudiées, en particulier les challenges viraux, la réponse aux vaccinations et la réactivation de virus latents. Le challenge viral consiste à inoculer des individus sains avec un virus dans des conditions contrôlées. Des événements de vie stressants, le stress perçu et les émotions négatives prédisent une plus grande susceptibilité aux infections rhino virales et au virus influenza, des titres d'anticorps plus bas et une sécrétion plus élevée de l'interleukine-6. Les mécanismes impliqués dans l'effet du stress sur la résistance au virus influenza proviennent d'études chez l'animal et proposent que les voies principales mettent en jeu la réponse des cytokines pro-inflammatoires, les chémokines b, et les cellules « Natural Killer ». La mesure de l'immunité suite à une vaccination contre le virus de l'influenza ou l'hépatite B montre une variabilité individuelle qui est influencée par des facteurs de stress tels qu'une période d'examen chez des étudiants ou le stress chronique induit par l'attention apportée à un proche souffrant de la maladie d'Alzheimer. Enfin, la réactivation de virus latents tels que le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'herpès HSV-1 ou le cytomégalovirus a été étudiée dans des conditions stressantes. Le stress induit par des examens académiques par exemple est capable de réactiver ce type de virus latents et d'augmenter le titre des anticorps (**Glaser, 2005**).

Des interventions psychologiques de gestion du stress chez des patients séropositifs ont résulté par exemple, en une réduction des titres d'anticorps contre des virus de l'herpès (EBV pour Epstein-Barr Virus, HSV-2 pour Herpes Simplex Virus 2) ainsi que des humeurs dépressives (**Carrico et Antoni, 2008**).

Patients
Et
Méthodes

I - Patients :

1. Recrutement des sujets :

Cette étude a été menée sur 30 étudiants de faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université frères Mentouri Constantine, pendant la période des examens de la fin d'année universitaire 2018/2019.

Les étudiants ont été sélectionnés en fonction de la moyenne du premier semestre dont la moyenne était inférieure à 10/20 et donc menacée d'échec s'ils n'ont pas eu de moyenne supérieure ou égale à 11/20 au deuxième semestre, cela les rend plus anxieux et nerveux pendant la période des examens, Le même groupe d'étudiants a été testé dans une période en dehors de la période d'examens.

Dans cette recherche, nous avons étudié l'effet de stress et de l'anxiété lors des examens de la fin d'année sur la répartition de sous populations leucocytaire et le système immunitaire, nous avons distribué des questionnaires à remplir par des étudiants volontaires, pour estimer les comorbidités anxio-dépressives à travers le test de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) pendant et hors examens, et en même temps nous leur demandons un échantillon de sang le lendemain matin pour effectuer de quelques dosages biologiques (numération de formule du sang NFS).

Les résultats de comorbidités anxio-dépressives à travers le test de HADS, et le taux de leucocytes total et les pourcentages de sous populations leucocytaires de sujets étudiés pendant les examens ont été comparés avec les résultats hors examens, sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ($m \pm s$) et illustrés par des tableaux et figures. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel statistique, Excel-STAT).

II - Méthodes :

1. Échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) :

1.1. Définition :

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 4. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1.2. Scores :

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total Anxiété =

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total Dépression =

1.3. Interprétation :

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie.

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

2. L'hémogramme (FNS) :

2.1. Définition :

Numération et formule sanguine (NFS), ou examen hématologique complet ou formule sanguine complète (FSC) ou hémato complet, est l'analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang : hématies, leucocytes et thrombocytes. L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit toutes pathologies confondues. Il apporte des informations sur les cellules du sang contribuant au maintien de l'intégrité de l'organisme : oxygénation des tissus, défense de l'organisme contre les agents pathogènes, prévention de risque hémorragique. Le sang est recueilli dans des tubes EDTA et la lecture effectuée au multi paramètres (18 paramètres) ERMA INC (Full automatic blood cell counter PCE-210 (N) au niveau de laboratoire d'analyse médicale IBN SINA, le jour même de prélèvement.

2.2. Interprétation de FNS :

L'analyse à partir d'une prise de sang prélevé sur un tube contenant un anticoagulant, se fait de nos jours par un automate d'analyses médicales. Cette machine mesure directement :

- le nombre d'érythrocytes, le volume globulaire moyen (VGM) de chacun d'entre eux et dose le taux d'hémoglobine.

- Il calcule ensuite l'hématocrite (rapport représenté par l'ensemble des globules rouges dans le sang), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), paramètre ayant moins d'importance.

Les résultats de l'hémogramme varient physiologiquement en fonction du :

- Sexe .
- l'âge .
- l'ethnie.
- Manifestation clinique .

2.3. Protocole :

- Une bonne technique de prélèvement améliore la qualité des résultats de l'hémogramme. Il se réalise par ponction veineuse franche, chez un sujet non à jeun mais à distance d'une ingestion de corps gras, normohydraté.
- Le prélèvement se réalise sur tube contenant une substance anticoagulante (solution d'EDTA) qui va empêcher le sang de se "gélifier". Si l'on opère des prélèvements multiples, les prélèvements destinés aux analyses hématologiques -hémogramme et coagulation- doivent être réalisés en premier. Les prélèvements ne doivent pas être réalisés dans une veine perfusée ou à partir d'une ligne de perfusion (risque de dilution du sang par le produit de perfusion).
- Le prélèvement doit se faire le plus rapidement possible pour ne pas diminuer le taux de plaquettes.
- Le lancement se fait par une seule goutte.

Les tubes de prélèvement (la couleur du bouchon est normalisée en fonction de l'anticoagulant, en l'occurrence, le violet) utilisés dans la plupart des cas ont un volume nominal de 5 ml et sont calibrés pour des prélèvements de 3 à 4,5 ml.

Résultats

I. Analyse statistique des résultats :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ($m \pm s$) et illustrés par des tableaux et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel statistique MINITAB où nous avons utilisé le modèle linéaire généralisé pour faire une comparaison statistique globale des moyennes des échantillons (test ANOVA). Ce module nous donne automatiquement le résultat du test de comparaison des moyennes par rapport à la moyenne du contrôle (Test de Dunnett).

1- Niveau de dépression et d'anxiété chez les étudiants hors examens et pendant les examens

Tableau 01: les niveaux d'anxiété et de dépression (HAD échelle) selon les étudiants hors examens et les étudiants pendant les examens :

		Les étudiants hors examens	Les étudiants pendant les examens
Niveaux d'anxiété	Pas d'anxiété	10	1
	Etat anxieux non significatif	5	2
	Etat anxieux significatif	0	12
Degré de dépression	Pas d'état dépressif	13	1
	Début d'état dépressif	2	7
	Etat fortement dépressif	0	7

La classification des résultats est faite selon les étudiants hors et pendant les examens avec une répartition des différents niveaux d'anxiété et de dépression de la manière suivante:

1.1.Anxiété:

Nous avons noté 10 sujet hors examens qui ne présentent pas d'anxiété et 5 étudiants hors examens en état anxieux non significatif et on a rien noté par rapport aux étudiants hors examen en état anxieux significatif par contre chez les étudiants pendant les examens on a trouvés que 1 cas qui ne présente pas d'anxiété et on a noté 2 cas en état anxieux non significatif et 12 cas en état anxieux significatif.

1.2.Dépression:

On remarque chez les étudiants hors examens 13 sujet qui ne présentent pas d'état dépressif , 2 sujet en début d'état dépressif par contre chez les étudiants pendant les examens on remarque qu'un seule sujet qui ne présente pas d'état dépressif et 7 sujet en début d'état dépressif et 7 sujet en état fortement dépressif .

2- Variation du nombre de leucocyte totaux (cellule×10³) et de sous populations leucocytaires en (%) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

Tableau 02 : variation du nombre de leucocyte totaux et de sous population leucocytaires hors et pendant examens :

Leucocytes	Avant les examens	Pendant les examens	La signification
Globules blancs total	7668 ± 1884	5896 ± 2375	*(p :0.03)
Neutrophiles	60,513 ± 8,510	51,513 ± 5,159	** (p0.002)
Basophiles	0,5067 ± 0,2520	0,6000 ± 0,3665	Non significative
Monocytes	6,960 ± 0,659	7,220 ± 4,073	Non significative
Eosinophiles	2,107 ± 0,980	2,247 ± 1,939	Non significative
Lymphocytes	40,653 ± 4,662	33,927 ± 8,676 **	** (P 0.002)

N= 15 * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

2.1. le taux de globules blancs total :

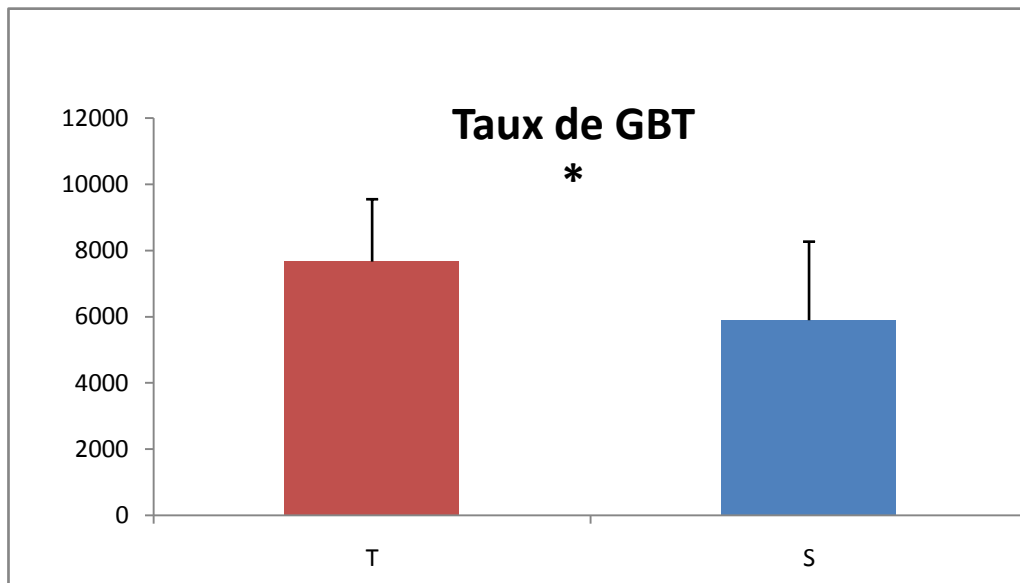


Figure 01 : Variation du nombre de leucocyte totaux (cellule $\times 10^3$) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

On remarque une diminution des globules blanc totale chez les étudiants pendant les examens (5896 \pm 2375). Par rapport aux témoins hors examens (7668 \pm 1884).

2.2. Le taux de monocyte :

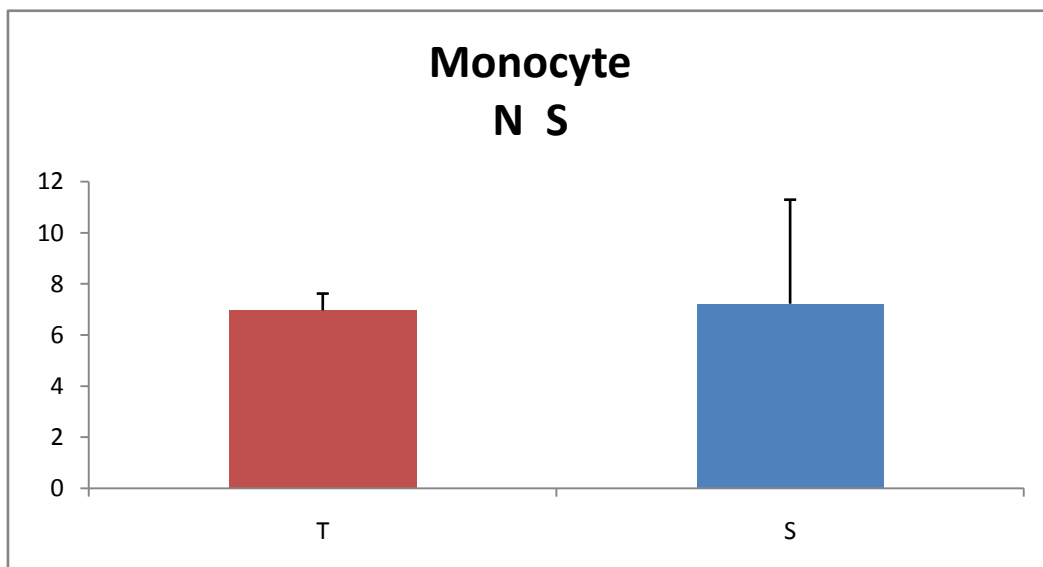


Figure 02 : Variation du taux de monocyte (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

Concernant le taux de monocyte en pour cent nous avons constaté une augmentation de non significative de pourcentage de monocytes chez les étudiants stressés pendant les examens (7.22%) par rapport aux témoins (6.96%).

2.3. Le taux de lymphocyte :

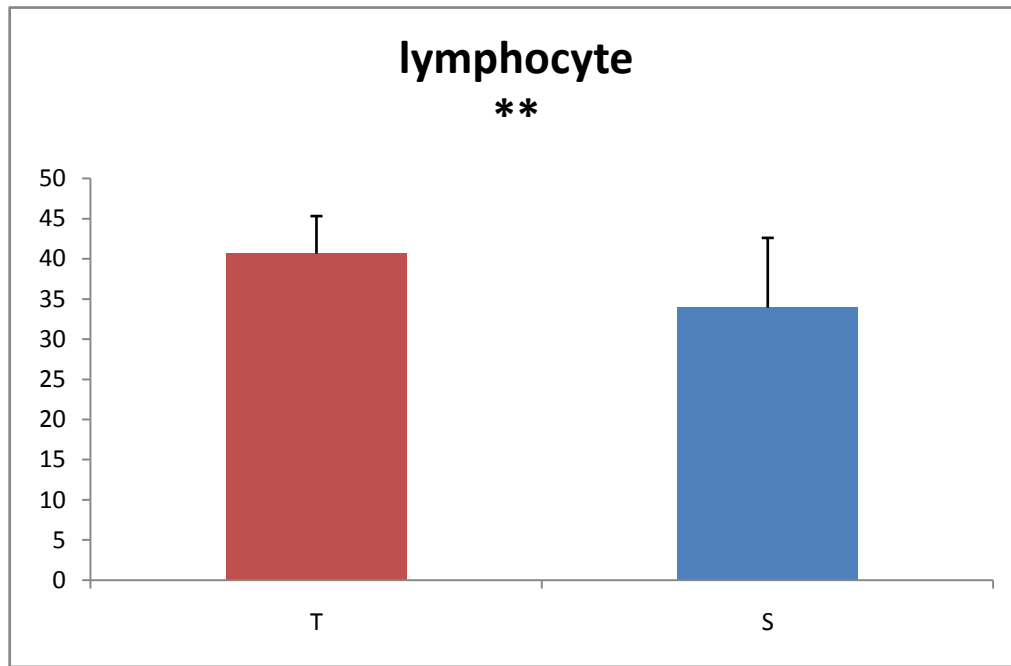


Figure 03 : Variation du taux de Lymphocyte (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

Concernant le taux de lymphocytes en pour cent nous avons constaté une diminution hautement significative dans le pourcentage de lymphocytes chez les étudiants stressés pendant les examens (6.96%) par rapport aux témoins (7.22%).

2.4. Le taux d'éosinophiles :

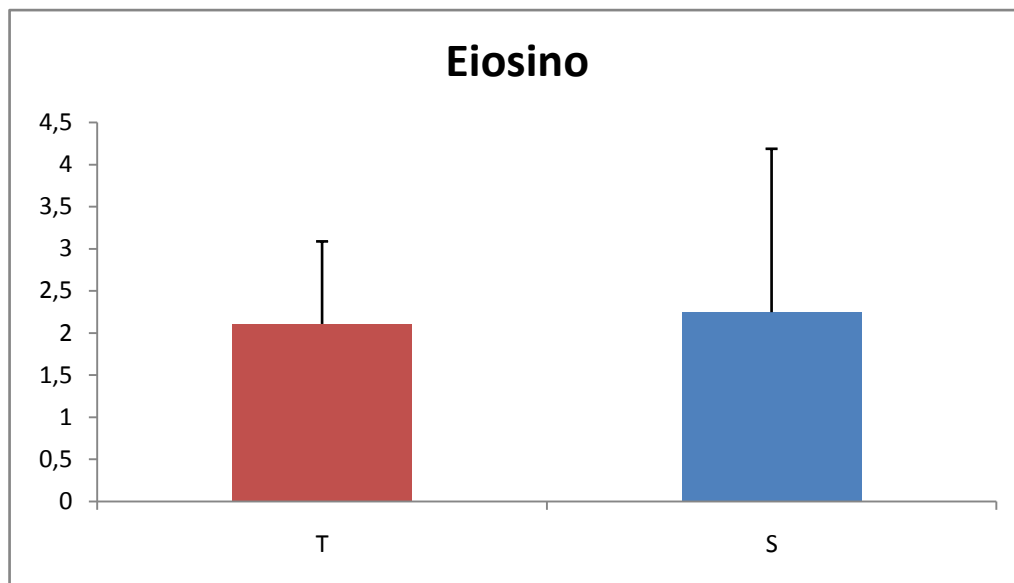


Figure 04 : Variation du taux d'Éosinophiles (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

Concernant le taux de éosinophile en pour cent nous avons remarqué qu'il n'existe pas d'une différence significative entre le pourcentage de éosinophiles chez les étudiants stressés pendant les examens ($2.247 \pm 1.939\%$) par rapport aux témoins ($2.107 \pm 0.980\%$).

2.5. Le taux de neutrophiles :

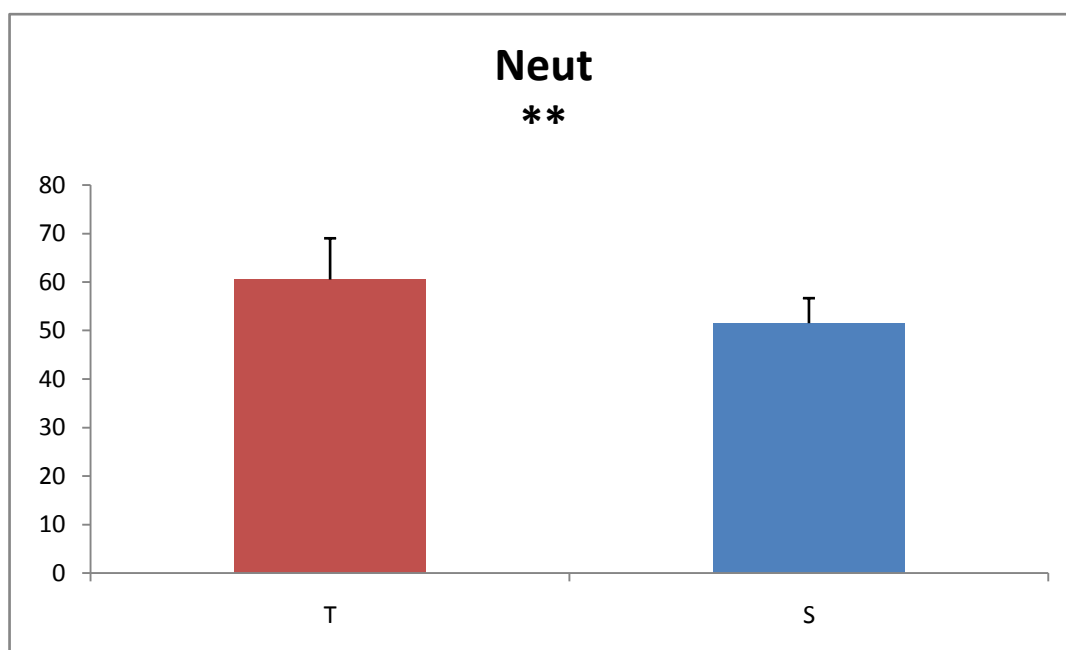


Figure 05 : Variation du taux de Neutrophiles (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

Concernant le taux de neutrophiles en pour cent nous avons constaté une diminution hautement significative dans le pourcentage de lymphocytes chez les étudiants stressés pendant les examens ($51.513 \pm 5.159\%$) par rapport aux témoins ($60.513 \pm 8.510\%$).

2.6. Le taux de basophiles :

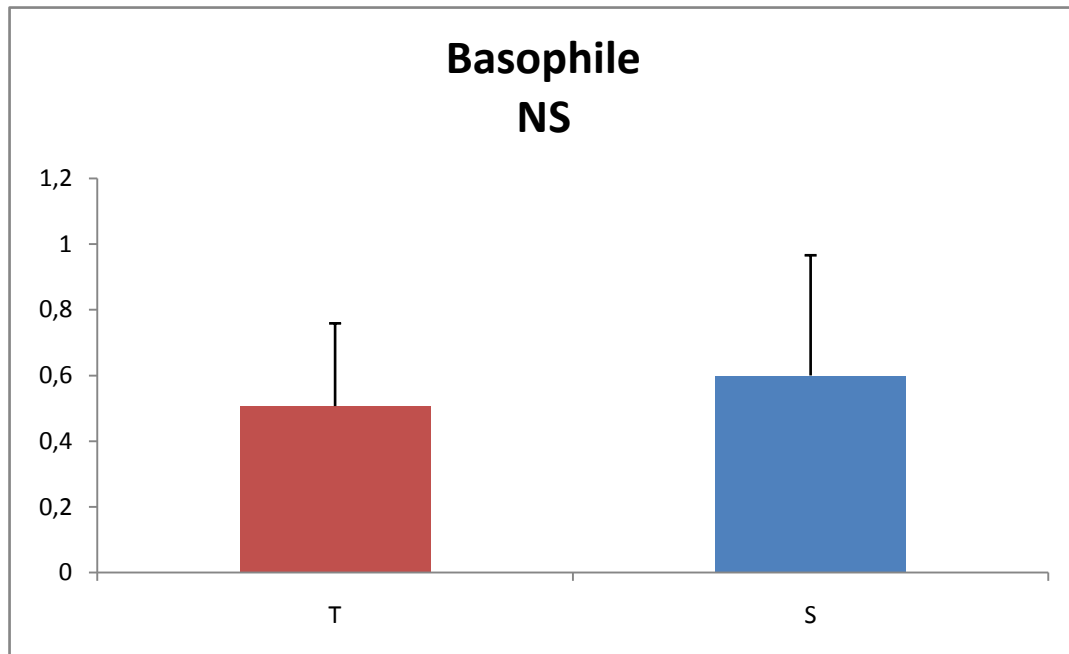


Figure 06 : Variation du taux de basophile (en %) chez les étudiants hors examens par rapport pendant les examens

Concernant le taux de éosinophile en pour cent nous avons remarqué qu'il n'existe pas d'une différence significative entre le pourcentage de éosinophiles chez les étudiants stressés pendant les examens ($0.6000 \pm 0.3665\%$) par rapport aux témoins ($0.5067 \pm 0.2520\%$).

Discutions

Discussion :

1- Survenue des troubles de l'humeur (dépression et anxiété) chez les étudiants hors examens et pendant les examens

Dans notre étude nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le degré d'anxiété et l'émergence des troubles dépressifs (tableau N°) et le menace d'échecs dans les examens de la fin d'année , ou nous avons enregistré sur l'échelle de HADs distribuée et remplir par les étudiants pendant et hors examens , des valeurs très élevés d'anxiété chez les étudiants menace d'échec par rapport les étudiants hors examens ,la même chose pour l'émergence des troubles dépressif ou nous avons enregistré 13 cas pas de dépression chez les étudiants hors examens parmi les 15 cas étudiées par rapport 14 cas entre début d'état dépressif et état fortement dépressif parmi les 15 cas étudiées des étudiant pendant les examens et menace d'échec .

Certains domaines d'étude semblent être associés à davantage de détresse psychologique. Plusieurs études se sont, entre autres, intéressées à la détresse psychologique présente chez les étudiants en sciences de la santé, particulièrement à la détresse des étudiants en médecine (**Dyrbye et al., 2006**). Selon la revue de la littérature de **Dyrbye et al., (2006)**, les étudiants en médecine auraient un niveau de détresse psychologique plus élevé que la population générale appariée selon l'âge et l'année de formation et la période des examens . Dans le même ordre d'idées, selon les études qualitatives de **Morneau-Sévigny, Dodin, Lamontagne et Belleville (2013)**, **d'Al Kadri et al. (2011)** et de **Radcliff et Lester (2003)**, les 12 périodes de transition, le manque de support des superviseurs, l'application pratique des acquis théoriques et la pression associée au travail constituent des stressseurs pour les étudiants en médecine.

Selon une étude effectuée auprès de 7800 étudiants canadiens, 30 % des universitaires rapportent vivre de la détresse psychologique (**Adlaf, Gliksman, Demers, & Newton-Taylor, 2001**). En comparaison, 20,74 % de la population générale âgée de 20 ans ou plus rapporte vivre de la détresse (**Caron & Liu, 2010**). Selon **Ridner (2004)**, La recherche scientifique sur le stress a plus récemment abordé le rôle du cerveau dans la réponse au stress. Différentes aires cérébrales sont impliquées dans l'organisation des réponses aux stimuli aversifs ou menaçants, et ces aires interagissent largement entre elles. Les neurones hypothalamiques, par exemple, sont sensibles aux stimuli physico-chimiques internes, aux stimuli physiques externes et aux stimuli psycho-sociaux. La réponse de stress est immédiate

dans une large mesure en raison du facteur de libération de corticotrophine (crf), sécrété principalement par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (**Koolhaas J M et al. 2011**).

2- L'influence de stress des examens sur la redistribution spatiale et la prolifération leucocytaires

De nombreuses études menées sur des animaux de laboratoire exposés à divers types de stress montrent que les réponses immunes sont très sensibles aux facteurs d'agression. À titre d'exemple, l'exposition à des chocs électriques inévitables ou imprévisibles diminue la capacité de prolifération des lymphocytes T chez le rat, alors que les chocs électriques n'ont pas d'effet quand ils sont contrôlables ou prévisibles. Les mêmes phénomènes sont observés chez des sujets humains exposés à divers événements de vie (deuil, maladie d'un parent, difficultés conjugales, concours).(**Koolhaas JM et al 2011**)

Dans notre étude nous avons remarqué que le stress pendant les examens provoqué un changement dans la distribution de différents types de globules blancs, ou nous avons constaté une diminution de taux de globules blancs totale avec une neutropénie et lymphopénie chez les étudiants pendant les examens comparativement avec les témoins hors examens, et une augmentation de taux de monocyte et les autres types de polynucléaires chez les étudiant pendant les examens par rapport hors examens .

Dans une étude effectuée chez 75 étudiants Les auteurs rapportent une chute de l'activité de cellule NK dans les échantillons de sang prélevés pendant la période des examens, ces résultats furent confirmés par les études ultérieures qui montrent en outre une diminution de nombre de cellule NK et de globules blancs totale ,une chute de la production d'interféron gamma ,ainsi que diverse autre modifications témoignant toutes d'une baisse de l'immunité , (**Jemmot J.B et al 1983**)

Des auteurs suédois ont étudié les conséquences immunologiques du chômage chez les femmes il est apparu que le chômage depuis plus de neuf mois s'accompagnait d'une diminution de la réactivité des lymphocytes aux tests habituels de laboratoire (**Arnetz B B et al 1987**)

Une étude analogue à été menée en Australie sur des employés d'une usine de congélation de viande à Auckland, il est apparu une différence significative de rapport lymphocyte T helper/T killer entre les sujets travaillant normalement et ceux en chômage depuis plus de deux ans (**Marriott .D et al 1994**). Lors de la réponse de stress, l'activation du système

nerveux sympathique conduit au recrutement des leucocytes présents dans les réservoirs que sont la rate, le thymus, les poumons et la moelle osseuse et à leur passage dans la circulation sanguine. Au cours des premières minutes, on observe une augmentation du nombre de toutes les catégories de leucocytes dans le sang. Dans un second temps, sous l'effet des glucocorticoïdes, les lymphocytes et les monocytes migrent vers les ganglions lymphatiques et les muqueuses (peau, tube digestif, etc). Cette migration conduit à une diminution du nombre de lymphocytes et de monocytes et à une augmentation des polynucléaires dans le compartiment sanguin. Lorsque la situation stressante prend fin, la formule sanguine retrouve sa composition initiale en quelques heures. La redistribution des leucocytes leur permettrait d'être au bon endroit au bon moment pour faire face à une éventuelle agression microbienne associée au stress, par exemple au niveau de blessures cutanées. Cette mobilisation se fait évidemment au détriment des compartiments désaffectés par les cellules immunitaires **(Dhabhar et McEwen 2001)**. Une autre mesure fréquemment utilisée pour mettre en évidence les effets du stress sur le système immunitaire consiste à mettre en culture les leucocytes sanguins et à mesurer leur prolifération en réponse à un agent mitogène. Chez les ovins ou le porc, un regroupement d'animaux, un transport ou un isolement social inhibent la réponse proliférative des lymphocytes T aux mitogènes concanavaleine A et phytohémagglutinine, alors que la réponse des lymphocytes B aux mitogènes lipopolysaccharide (LPS) n'est pas affectée **(Coppinger et al 1991, Hessing et al 1995, Deguchi et Akuzawa 1998)**. Ces différences résultent pour partie des effets du stress sur la formule sanguine. En effet, les cultures s'effectuent à nombre de cellules sanguines mononucléées constant, mais les proportions des sous-populations au sein de ce pool varient sous l'effet du stress (diminution de la proportion de lymphocytes et de cellules tueuses naturelles, augmentation de la proportion de monocytes). L'effectif initial de lymphocytes T mis en culture est abaissé pour les cellules issues d'animaux stressés et la réponse proliférative à un mitogène des lymphocytes T s'en trouve diminuée. En revanche, la proportion de lymphocytes B n'est pas affectée par le stress et la réponse proliférative aux mitogènes des lymphocytes B n'est donc pas modifiée **(Dhabhar et McEwen 2001)**. Le stress ne diminue pas la réponse proliférative des cellules mononucléées sanguines uniquement en abaissant la proportion de lymphocytes T. Il diminue également la capacité de ces lymphocytes à proliférer en inhibant la production d'une cytokine nécessaire à leur activation et à leur division, l'interleukine-2 **(Coppinger et al 1991, Wallgren et al 1993)**. La modification de la formule sanguine et l'altération des réponses prolifératives des leucocytes constituent des preuves de l'action du stress sur le système immunitaire. Cependant, elles ne

fournissent pas d'information sur les conséquences fonctionnelles de ces altérations, par exemple en termes de résistance aux infections. D'autres tests, mesurant les effets du stress sur des fonctions précises du système immunitaire, peuvent être utilisés.

Conclusion
et
perspective

Conclusion :

Ces travaux de thèse nous ont permis de montrer que le stress modifie la réponse immunitaire. En conditions stables, il influence la réactivité des systèmes neuroendocrinien et immunitaire. En conditions d'instabilité sociale, il est source de stress et affecte l'immunité. De plus, nous avons vu que la réponse à un stress est modulée par le statut social de l'humain déterminé avant la survenue du stress.

Nous avons aussi mis en évidence l'influence de facteurs peu étudiés jusqu'ici qui modulent la façon dont l'organisme répond aux stimulations de l'environnement. Ces facteurs sont liés d'une part à l'histoire de l'individu, d'autre part à la nature du facteur de stress.

Dans notre étude nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le degré d'anxiété et l'émergence des troubles dépressifs et le menace d'échecs dans les examens de la fin d'année, et nous avons remarqué que le stress pendant les examens provoqué un changement dans la distribution de différents types de globules blancs.

Les effets du stress semblent transmis par le système autonome, le système endocrine et le système immunitaire. Enfin, des liens très étroits existent entre les deux axes principaux du stress et le système immunitaire. Ce dernier est informé, par l'intermédiaire des systèmes nerveux autonome et central, de stimuli cognitifs, émotionnels et physiques intégrés par le cerveau. En retour, le cerveau reçoit des messages du système immunitaire par l'intermédiaire de neuropeptides hormonaux et de cytokines. Les conséquences pathologiques du stress peuvent résulter d'altérations immunitaires. Le stress, via l'induction d'une transition dans l'équilibre entre lymphocytes TH-1 et TH-2, aurait des effets délétères, dans l'évolution des maladies infectieuses, auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses.

Perspective :

- Ces travaux nous ont conduit à plusieurs conclusion et perspective de recherche en matière de gestion des répercussions immunitaires du stress.
- Nous voudrions aussi travailler sur d'autres indicateurs du système immunitaire et élargir l'échantillon et mesurer la proportion de cortisol et d'autres indicateurs de stress.
- Il est important de continuer nos efforts sur la compréhension du système immunitaire et le développement des effets de stress sur la réparation leucocytaires.

Références

Références:

1. **Ader R., Cohen N., Felten D.** 1995. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, V (45): 99-103.
2. **Adhikari A., Dutta A., Sapkota S., Chapagain A., Aryal A., Pradhan A.** 2017. Prevalence of poor mental health among medical students in Nepal: a cross-sectional study. *BMC Med Educ*, V (17):232.
3. **Adlaf E., Gliksman L., Demers A., Newton-taylor B.** 2001. The Prevalence of Elevated Psychological Distress Among Canadian Undergraduates: Findings from the 1998 Canadian Campus Survey. *Journal of American College Health*. 50 (2): 67-72.
4. **Agarwal S. K., Marshall J. R.** 1998. Glucocorticoid-induced type 1/type 2 cytokine alterations in humans: a model for stress-related immune dysfunction. *J Interferon Cytokine Res*, V (18): 1059-68.
5. **Al Kadri H. M., Al-Moamary M. S., Elzubair M., Magzoub M. E., AlMutairi A., Roberts C. & van der Vleuten C.** 2011. Exploring factors affecting undergraduate medical students' study strategies in the clinical years: a qualitative study. *Advances in health sciences education*. 16 (5): 553-567.
6. **Aptel M., Cnockaert J. C.** 2002. Liens entre les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur et le stress. *BTS Newsletter*, 19 (20): 57-63.
7. **Arnetz B. B., Wasserman J., Petrini B.** 1987. Immune function in unemployed women. *Psychosom Med*, V (49): 3-12.
8. **Avitsur R., Stark J. L., Dhabhar F. S., Padgett D. A. and Sheridan J. F.** 2002a. Social disruption-induced glucocorticoid resistance: kinetics and site specificity. *Journal of Neuroimmunology*, V (124):54-61
9. **Ben-Eliyahu S., Page G. G., Yirmiya R., Shakhar G.** 1999. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*, V (80): 880-8.
10. **Benzing T., Brandes R., Sellin L.** 1999. Upregulation of RGS7 may contribute to TNF-induced changes in CNS function. *Nat Med*, V (8): 913-8.
11. **Besedovsky H., Del Rey A.** 1996. Immune-neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrinol Rev*, V (17): 64-102.
12. **Blalock J. E.** 1989. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiological Reviews*, V (69): 1-32.

13. **Blalock J.K.** 1984. The immune system as a sensory organ. *J Immunol*, V (32): 1067-1070.
14. **Brochier T., and Olié J. P.** (1993). Stress et dépression. *l'Encéphale*, XIX, V (36):171-178.
15. **Brown D. H., Sheridan J. F., Pearl D. and Zwilling B. S.** 1993. Regulation of mycobacterial growth by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: differential responses of *Mycobacterium bovis* BCG-resistant and -susceptible mice. *Infection and Immunity*, V (61): 4793-4800.
16. **Campisi J., Leem T. H. and Fleshner M.** 2002. Acute stress decreases inflammation at the site of infection. A role for nitric oxide. *Physiology and Behavior*, V (77): 291-299.
17. **Capuron L., Dantzer R., Andrew H., Miller.** 2003. Les interactions neuro-immunes en psychopathologie : l'exemple de la dépression sous interféron- α . pp. 152.
18. **Caron J., Liu A.** 2010. A descriptive study of the prevalence of psychological distress and mental disorders in the Canadian population: comparison between low-income and non-low-income populations. *Chronic Diseases and Injuries in Canada*, 30(3).
19. **Carrico A. W., Antoni M. H.** 2008. Effects of psychological interventions on neuroendocrine hormone regulation and immune status in HIV-positive persons: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*, V (70) : 575-584.
20. **Cartmell T., Luheshi G., Rothwell N.** 1999. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol (Lond)*, V (51): 585-94.
21. **Cavaillon J. M.** 1996. Inflammation d'origine bactérienne. *Revue française d'Allergologie*, V (36): 914-924.
22. **Chatenoud L., Bach J. F.** 2008. *Immunologie*. 5e ed. Paris: Médecine Sciences Publications. Flammarion Éditeur.
23. **Cocke R., Moynihan J. A., Cohen N., Grota L. J and Ader R.** 1993. Exposure to conspecific alarm chemosignals alters immune responses in BALB/c mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (7): 36-46.
24. **Coussons-Read M. E., Maslonek K. A., Fecho K., Perez L. and Lysle D. T.** 1994. Evidence for the involvement of macrophage-derived nitric oxide in the modulation of immune status by a conditioned aversive stimulus. *Journal of Neuroimmunology*, V (50):51- 58.

- 25. Cunnick J. E., Lysle D. T., Kucinski B. J. and Rabin B. S.** 1990. Evidence that shock-induced immune suppression is mediated by adrenal hormones and peripheral beta-adrenergic receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, V (36): 645-651.
- 26. Dallman M. F., Pecoraro N., Akana S. F., La Fleur S. E., Gomez F., Houshyar H, et coll.** 2003. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci USA*, V (100): 11696-11701.
- 27. Davidson J.K.** 2000. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: treatment options, long-term follow-up, and predictors of outcome. *J Clin Psychiatry*. V (61):52-56.
- 28. Daynes R. A. and Araneo B. A.** 1989. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4. *European Journal of Immunology*, V (19): 2319-2325.
- 29. De Castro C. M. M. B., Manhaes de Castro R., Fernandes de Medeiros A., Queirós Santos A., Ferreira e Silva T. and Luis de Lima Filho J.** 2000. Effect of stress on the production of O(2)(-) in alveolar macrophages. *Journal of Neuroimmunology*, V (108), PP: 68-72.
- 30. Deak T., Nguyen K. T., Fleshner M., Watkins L. R. and Maier S. F.** 1999. Acute stress may facilitate recovery from a subcutaneous bacterial challenge.. dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology, Neuroimmunomodulation*, V(6): 344-354
- 31. Dhabhar F. S., Miller A. H., McEwen B. S. and Spencer R. L.** 1995. Effect of stress on immune cell distribution, Dynamics and hormonal mechanisms. *The Journal of Immunology*, V (154): 5511-5527.
- 32. Dobbs C., Feng N., Beck F. M. and Sheridan J. F.** 1996. Neuroendocrine regulation of cytokine production during experimental influenza viral infection: effects of restraint stress-induced elevation in endogenous corticosterone. *The Journal of Immunology*, V (157): 1872-1877.
- 33. Dorshkind K. and Horseman N. D.** 2001. Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. *Bioessays*, V (23): 288-294.
- 34. Dunn A., Wang J., Ando T.** 1999. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol*, V (461): 117-27.

35. **Dyrbye N. L., Thomas R. M., & Shanafelt D. T.** 2006. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Academic Medicine*, 81(4): 354-373.
36. **Elenkov I. J., Wilder R. L., Chrousos G. P. and Silvestro Vizi E.** 2000. The sympathetic nerve - An integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, V (52): 595-638.
37. **Farias S. M., Teixeira O. L., Moreira W., Oliveira M. A., Pereira M. O.** 2011. Characterization of the physical symptoms of stress in the emergency health care team. *Rev. Esc. Enferm. USP* 45 (3): 722-729.
38. **Felten S. Y. and Felten D. L.** 1991. Innervation of lymphoid tissue. In *Psychoneuroimmunology* (ed. R. Ader, D. L. Felten and N. Cohen), Academic Press, San Diego, California. pp. 27-69.
39. **Fleshner M., Bellgrau D., Watkins L. R., Laudenslager M. L. and Maier S. F.** 1995a. Stress-induced reduction in the rat mixed lymphocyte reaction is due to macrophages and not to changes in T cell phenotypes. *Journal of Neuroimmunology*, V (56): 45-52.
40. **Fleshner M., Brennan F. X., Nguyen K. T., Watkins L. R. and Maier S. F.** 1996. RU-486 blocks differentially suppressive effect of stress on in vivo anti-KLH immunoglobulin response. *American Journal of Physiology*, V (27): R1344-R1352.
41. **Fleshner M., Hermann J., Lockwood L. L., Laudenslager M. L., Watkins L. R. and Maier S. F.** 1995b. Stressed rats fail to expand the CD45^{RC}+CD4⁺ (Th1-like) T cell subset in response to KLH: possible involvement of IFN-gamma. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (9): 101-112.
42. **Fleshner M., Nguyen K. T., Cotter C. S., Watkins L. R. and Maier S. F.** 1998. Acute stressor exposure both suppresses acquired immunity and potentiates innate immunity. *American Journal of Physiology*, V (27): R870-R878.
43. **Fuchs E., Czéh B., Kole M. H., Michaelis T., Lucassen P. J.** 2004. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14 (5): S481-S490.
44. **Fujiwara R. and 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*, V (138): 3699-3703.
45. **Gaudreau F.** 2009. Le stress.

46. **Glaser R.** 2005. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* , V (19) : 3-11.
47. **Hart A. and Kamm M. A.** 2002. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, V (16): 2017- 2028.
48. **Holsboer F.** 1999. Clinical Neuroendocrinology. In: **Charney D, Nestler E, Bunney B,** eds. *Neurobiology of mental illness*. Oxford : Oxford University Press, V (9): 149-61.
49. **Hosoi J., Tsuchiya T., Denda M., Ashida Y., Takashima A., Granstein R. D. and Koyama J.** 1998. Modification of LC phenotype and suppression of contact hypersensitivity response by stress. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, V (3): 79-84.
50. **Iwakabe K., Shimada M., Ohta A., Yahata T., Ohmi Y., Habu S. and Nishimura T.** 1998. The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. *Immunology Letters*, V (62): 39-43.
51. **Iwasaki A., Medzhitov R.** 2010. Regulation of adaptative immunity by the innate immune system. *Science*, V (327): 291-5 .
52. **Jemmot J. B., Borysenko J. Z., Borysenko M.** 1983. Academic stress, power motivation and decrease in secretion rate of salivary secretion of immunoglobuline A. *Lancet* ,1400-1402.
53. **Jiang C. G., Morrow-Tesch J. L., Beller D. I., Levy, E. M. and Black P. H.** 1990. Immunosuppression in mice induced by cold water stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (4) : 278-291.
54. **Koolhaas J. M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S. F., Flügge G., Korte S. M., Meerlo P., Murison R., Olivier B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E.** 2011. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* V (35): 1291-1301.
55. **Kudielka B. M., Wüst S.** 2010. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*, V (13): 1-14.

- 56. Kuo L. E., Czarnecka M., Kitlinska J. B., Tilan J. U., Kvetnansky R., Zukowska Z.** 2008. Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* , 11 (48) : 232-237.
- 57. Kurth RA, Klier S, Pokorny D, Jurkat HB, Reimer C.** 2007 Studienbezogene Belastungen, Lebensqualität und Beziehungserleben bei Medizinstudenten. *Psychotherapeut* , V (52):355–61.
- 58. Kusnecov A. W. and Rabin B. S.** 1993. Inescapable footshock exposure differentially alters antigen- and mitogen-stimulated spleen cell proliferation in rats. *Journal of Neuroimmunology*, V (44), pp: 33-42.
- 59. Kwiatkowski F., Abrial C., Gachon F., Chevrier R., Cure H., Chollet P.** 2005. Stress, cancer et rythmre circadian de la melatonine. *Pathol Biol*, V (53) :269-72.
- 60. Kyrou I., Tsigos C.** 2007. Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res*, V (39) : 430-438.
- 61. Kyrou I., Tsigos C.** 2008. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones* , V (7) : 287-293.
- 62. Kyrou I., Tsigos C.** 2009. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* , V (9) : 787-793.
- 63. Landfield P. W., Blalock E. M., Chen K. C., Porter N. M.** 2007. A new glucocorticoid hypothesis of brain aging: implications for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, V (4): 205-212.
- 64. Le Moal M.** 2007. Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account. *Psychoneuroendocrinology*, V (32): 3-9.
- 65. Lysle D. T., Cunnick J. E and Rabin B. S.** 1990. Stressor-induced alteration of lymphocyte proliferation in mice: evidence for enhancement of mitogenic responsiveness. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (4): 269-277.
- 66. Lyte M., Nelson S. G. and Thompson M. L.** 1990. Innate and adaptive immune responses in a social conflict paradigm .*Clinical immunology and immunopathology*, V (57): 137-147.
- 67. Macfarlane G. J., Pallewatte N., Paudyal P., Blyth F. M., Coggon D., and coll.** 2009. Evaluation of work-related psychosocial factors and regional musculoskeletal pain: results from a EULAR Task Force. *Ann Rheum Dis*, V (68) : 885-891.

- 68. MacLean L., Booza J., Balon R.** 2016. The impact of medical school on student mental health. *Acad Psychiatry*, V (40):89–91.
- 69. Marriott D., Kirwod B. J., Stough C.** 1994. immunological effects of employed. *Lancet*, V (344):26- 270.
- 70. Marx C., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W., Bornstein S.** 1998. Regulation of adrenocortical function by cytokine-relevance for immune-endocrine interaction. *Horm Metab Res*, 6 (7): 416-20.
- 71. Mason J. W.** 1971. A re-evaluation of the concept of “non-specificity” in stress theory. *J Psychiatr Res*, V (8): 323-33.
- 72. Mercado A. M., Padgett D. A., Sheridan J. F. and Marucha P. T.** 2002a. Altered kinetics of IL-1 alpha, IL-1 beta, and KGF-1 gene expression in early wounds of restrained mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (16): 150-162.
- 73. Mercado A. M., Quan N., Padgett D. A., Sheridan J. F. and Marucha P. T.** 2002b. Restraint stress alters the expression of interleukin-1 and keratinocyte growth factor at the wound site: an in situ hybridization study. *Journal of Neuroimmunology*, V (129): 74-83.
- 74. Moraska A., Campisi J., Nguyen K. T., Maier S. F., Watkins L. R. and Fleshner M.** 2002. Elevated IL-1beta contributes to antibody suppression produced by stress. *Journal of Applied Physiology*, V (93): 207-215.
- 75. Morneau-Sevigny F., Dodin S., Rochefort L., Lamontagne G., Belleville G.** 2013. Sources et moyens de reduction du stress chez les étudiants en medecine analyse d'entretiens focalises. *Pedagogie médicale*, 14 (1): 1-7.
- 76. Moser M., De Smedt T., Sornasse T., Tielemans F., Chentoufi A. A., Muraille E., Van Mechelen M., Urbain J. and Leo O.** 1995. Glucocorticoids down-regulate dendritic cell function in vitro and in vivo. *European Journal of Immunology*, V (25): 2818-2824.
- 77. Moynihan J. A., Ader R., Grota L. J., Schachtman T. R. and Cohen N.** 1990. The effects of stress on the development of immunological memory following low-dose antigen priming in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (4): 1-12.
- 78. Moynihan J. A., Karp J. D., Cohen N. and Cocks R.** 1994. Alterations in interleukin-4 and antibody production following pheromone exposure: role of glucocorticoids. *Journal of Neuroimmunology*, V (54): 51-58.

- 79. Munck A., Guyre P. M. and Holbrook N. J.** 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews*, V (5): 25-44.
- 80. Musselman D. L., Lawson D. H., Gumnick J. F., Manatunga A. K., Penna S., Goodkin R. S., Greiner ., Nemeroff C. B., Miller A. H.** 2001. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N. Engl. J. Med.*, V (344): 961-966.
- 81. Nadeau S., Rivier S.** 1999. Regulation of the gene encoding TNF in the rat brain and pituitary in response in different models of systemic immune challenge. *J Neuropathol Exp Neurol*, V (58): 61-77.
- 82. Nilsen K. B, Sand T, Stovner L. J, Leistad R. B, Westgaard R. H.** 2007. Autonomic and muscular responses and recovery to one-hour laboratory mental stress in healthy subjects. *BMC Musculoskelet Disord* , V (14): 81-93.
- 83. Niraula A., Witcher K. G., Sheridan J. F., Godbout J. P.** 2019. Interleukin-6 Induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety. *Biol. Psychiat*, V (85) :679–689.
- 84. Oishi K., Nishio N., Konishi K., Shimokawa M., Okuda T., Kuriyama T. and Machida K.** 2003. Differential effects of physical and psychological stressors on immune functions of rats. *Stress*, V (6): 33-40.
- 85. Palermo-Neto J., de Oliveira Massoco C. and Robespierre de Souza W.** 2003. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (17): 43-54.
- 86. Pariante C. M., LIGHTMAN S. L.** 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* , V (31): 464-468.
- 87. Patris Eric Charles.** 2010. La prise en charge des troubles psychosomatiques en médecine générale: état actuel du savoir et connaissances des médecins généralistes, V (28): 481-500.
- 88. Persoons J. H. A., Moes N. M., Broug-Holub E., Schornagel K., Tilders F. J. H. and Kraal G.** 1997. Acute and long-term effects of stressors on pulmonary immune functions. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, V (17): 203-208.
- 89. Pittenger C., Duman R. S.** 2008. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* , V (33): 88-109.

- 90. Quan N., Avitsur R., Stark J. L., He L., Lai W., Dhabhar F. S. and Sheridan J. F.** 2003. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in splenocytes of socially stressed male mice. *Journal of Neuroimmunology*, V (137): 51-58.
- 91. Quintard B.** 1994. Du stress objectif au stress perçu. In **Bruchon-Schweitzer M.** et **Dantzer R.** eds., Chap 2 (43- 66). Introduction à la psychologie de la santé. Paris : PUF.
- 92. Radcliffe C., Leste H.** 2003. Perceived stress during undergraduate medical training: a qualitative study. *Medical Education*, 37(1): 32-38.
- 93. Raison C. L., Capuron L., Miller A. H.** 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, V (27): 24-31.
- 94. Ramer-Quinn D. S., Baker R. A. and Sanders V. M.** 1997. Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor: a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *The Journal of Immunology*, V (159): 4857-4867.
- 95. Ramírez F., Fowell D., Puklavec M., Simmonds S. and Mason D.** 1996. Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. *The Journal of Immunology*, V (156): 2406-2412.
- 96. Ridner S. H.** 2004. Psychological distress: concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 45(5): 536-545.
- 97. Rinner I., Schauenstein K., Mangge H., Porta S. and Kvetnansky R.** 1992. Opposite effects of mild and severe stress on in vitro activation of rat peripheral blood lymphocytes. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (6): 130-140.
- 98. Rodrigues S. M., LeDoux J. E., Sapolsky R. M.** 2009. The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu Rev Neurosci*, V (32): 289-313.
- 99. Rojas I.-G., Padgett D. A., Sheridan J. F. and Marucha P. T.** 2002. Stress-induced susceptibility to bacterial infection during cutaneous wound healing. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (16): 74-84.
- 101. Salas L. A.** 2018. An optimized library for reference-based deconvolution of wholeblood biospecimens assayed using the Illumina HumanMethylationEPIC BeadArray. *Genome Biol.* 19, 64.
- 102. Sapolsky R. M., Krey L. C., McEwen B. S.** 1986. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*, V (7) : 284-301.

103. **Scantamburlo G., Anseau M., Geenen V., Legros J. J.** 2009. Oxytocin: from milk ejection to maladaptation in stress response and psychiatric disorders. A psychoneuroendocrine perspective. *Ann Endocrinol ,Paris*. V (70): 449-454.
104. **Shanks N. and Kusnecov A. W.** 1998. Differential immune reactivity to stress in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: in vivo dependence on macrophages. *Physiology and Behavior*, V (65): 95-103.
105. **Sonnenfeld G., Cunnick J. E., Armfield A., Wood P. G and Rabin B. S.** 1992. Stress-induced alterations in interferon production and class II histocompatibility antigen expression. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (6): 170-178.
106. **Sotiropoulos I., Cerqueira J. J., Catania C., Takashima A., Sousa N., Almeida O. F.** 2008. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-the path from depression to Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* , V (32): 1161-1173.
107. **Stark J. L., Avitsur R., Padgett D. A., Campbell K. A., Beck F. M. and Sheridan J. F.** 2001. Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative Comparative Physiology*, V (280): R1799- R1805.
108. **Stein-Behrens B., Mattson M. P., Chang I., Yeh M., Sapolsky R.** 1994. Stress exacerbates neuron loss and cytoskeletal pathology in the hippocampus. *J Neurosci*, V (14): 5373-80.
109. **Sun L., Zhou C., Xu L., Li S., Kong F., Chu J.** 2017. Suicidal ideation, plans and attempts among medical college students in China: the effect of their parental characteristics. *Psychiatry Res*, V (247):139–43.
110. **Tchélingérian J., Monge M., Le Saux F., Zalc B., Jacque C.** 1995. Differential oligodendroglial expression of TNF receptors in vivo and in vitro. *J Neurochem*, V (65): 2377-80.
111. **Teegarden S. L., Bale T. L.** 2008. Effects of stress on dietary preference and intake are dependent on access and stress sensitivity. *Physiol Behav* , V (93) : 713-723.
112. **Tilg H., Dinarello C.A., Mier J.W.**1997. Il-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunology Today*,V (18): 428-432.
113. **Titus A. J., Gallimore R. M., Salas L. A., Christensen B. C.** 2017. Cell-type deconvolution from DNA methylation: a review of recent applications. *Hum. Mol. Genet*, V (26): R216–R224..
114. **Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C.** 2000. Inflammatory cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem*, V (74): 457-71.

115. **Vuitton D. A., de Wazières B., Dupond J. L.** 1999. Psychoimmunologie : un modèle en question. *Rev Med Interne*, V (20): 934-946.
116. **Vuitton D. A., de Wazières B., Dupond J. L.** 1999. Psychoimmunologie : un modèle en question. *Rev Med Interne*, V (20): 934-946.
117. **Wilckens T. and De Rijk R.** 1997. Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunology Today*, V (18): 418-424.
118. **Wohleb E.S., Delpech, J.C.** 2017. Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat*, V (79) : 40–48.
119. **Wood P. G., Karol M. H., Kusnecov A. W and Rabin B. S.** 1993. Enhancement of antigen-specific humoral and cell-mediated immunity by electric footshock stress in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (7): 121-134.
120. **Wooley C., Gould E., McEwen B.** 1990. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*, V (531): 225-31.
121. **Zalcman S., Minkiewicz-Janda A., Richter M and Anisman H.** 1988. Critical periods associated with stressor effects on antibody titers and on the plaque-forming cell response to sheep red blood cells. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (2): 254-266.
122. **Zhang D., Kishihara K., Wang B., Mizobe K., Kubo C. and Nomoto K.** 1998. Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Neuroimmunology*, V (92), 139-151.
123. **Zwilling B. S., Brown D. H. and Pearl D.** 1992. Induction of major histocompatibility complex class II glycoproteins by interferon-gamma: attenuation of the effects of restraint stress. *Journal of Neuroimmunology*, V (37): 115-122.
124. **Zwilling B. S., Brown D., Christner R., Faris M., Hilburger M., McPeck M., Van Epps C. and Hartlaub B. A.** 1990. Differential effect of restraint stress on MHC class II expression by murine peritoneal macrophages. *Brain, Behavior, and Immunity*, V (4): 330-338

Annexe

Test de HADs		
1	Je me sens tendu énérvé	La plupart du temp Souvent De temps en temps jamais
2	J'ai toujours autant de plaisir à faire les choses qui me plaisent	Oui toujours Le plus souvent De plus en plus rarement Tout et plus difficile
3	J'ai l'impression de fonctionner au ralentie	Pratiquement tout le temps Très souvent Quelque fois Pas du tout
4	J'éprouve des sensations d'angoisse et j'ai une boule dans la gorge	Très souvent Assez souvent Parfois jamais
5	J'ai perdu l'intérêt pour mon apparence	Totalement Je n'y fait plus attention Je n'y fait plus assez attention J'y fait attention comme d'habitude
6	J'ai la bougette et je n'arrive pas à tenir en place	Qui c'est tout à fait le cas Un peu Pas tellement Pas du tout
7	J'envisage l'avenire avec optimisme	Comme d'habitudes Plutôt moins qu'avant Beaucoup moins qu'avant Pas du tout

8	J'ai une sensation de peur, comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	Oui très nettement Oui mais ce n'est pas trop grave Un peu mais cela ne m'importe pas Pas du tout
9	Je sais rire et voir bon coté des choses	Toujours autant Plutôt moins Nettement moins Plus du tout
10	Je me fait souvent du souci	Très souvent Assez souvent Occasionnellement Très occasionnellement
11	Je me sens heureux	Jamais Pas souvent Quelque fois La plupart du temps
12	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir heureux	Jamais Rarement Oui en général Oui quoi qu'il arrive
13	Je m'intéresse à la lecture d'un bon livre ou à un bon programme radio ou télé	Souvent Assez souvent Rarement Pratiquement jamais
14	J'éprouve des sensation soudaines de panique	Très souvent Assez souvent Rarement Jamais

Résumé

الملخص:

علم المناعة العصبي ، أو دراسة العلاقة بين الدماغ و الجهاز العصبي ، هو مجال بحث تطور بشكل كبير على مدار العقود. الإجهاد لم يكن بدون عواقب على الحالة الصحية ، و دور المخاوف و العواطف و القيود في ظهور الأمراض العضوية و النفسية.

في بحثنا هذا ، درسنا تأثير الإجهاد و القلق خلال إمتحانات نهاية السنة الدراسية (2018/2019) على توزيع مجموعات الكريات البيضاء الفرعية و الجهاز المناعي ، حيث قمنا بتوزيع استبيانات تم إجراؤها لملئها من قبل الطلاب المتطوعين لتقدير الأمراض المصاحبة للاكتئاب المزمن من خلال اختبار () قبل و أثناء الإمتحانات و في نفس الوقت طلبنا منهم عينة من الدم لأداء بعض التحاليل البيولوجية (حساب عدد كريات الدم).

في دراستنا هذه وجدنا أن هناك علاقة وثيقة بين درجات القلق و ظهور اضطرابات الاكتئاب ، و خطر الفشل في الإمتحانات في نهاية السنة الدراسية، حيث سجلنا على مقياس قيم عالية للغاية من القلق بين الطلاب. مع ظهور اضطرابات الاكتئاب ، حيث تم تسجيل 13 حالة دون اكتئاب بين الطلاب خارج فترة الإمتحانات من بين 15 حالة تمت دراستها ، مقارنة ب 14 حالة بين بداية الإكتئاب و الحالة شديدة الإكتئاب من بين 15 حالة درست للطلاب أثناء الإمتحانات و التهديد بالفشل.

لقد وجدنا أيضا أن الإجهاد أثناء الاختبارات يتسبب في تغيير توزيع مختلف أنواع خلايا الدم البيضاء ، بحيث لاحظنا انخفاضا في إجمالي عدد خلايا الدم البيضاء مع قلة في الخلايا المتعادلة و الخلايا اللمفاوية لدى الطلاب أثناء الإمتحانات مقارنة بعناصر التحكم خارج الإمتحانات ، و زيادة في معدل وحيدات النواة و غيرها من أنواع متعددة النوى للطلاب خلال الإمتحانات مقارنة مع خارج فترة الإمتحانات.

نستنتج من خلال هذه الدراسة أن تعديل عدد كريات الدم و تغيير استجابات الكريات البيضاء تشكل دليلا على عمل الإجهاد على الجهاز المناعي ، لكنها لا تزال غير كافية للحصول على معلومات حول عواقب هذه التعديلات. يمكن استخدام اختبارات أخرى لقياس تأثيرات الإجهاد على وظائف محددة في الجهاز المناعي.

Abstract

Psychoneuro-immunology, or the study of the relation between the brain and the immune system, is a research area that has developed significantly over the decade. Stress was not without consequences on the state of health, the role of fears, emotions and significant constraints in the appearance of organic or psychic diseases.

In this research, we studied the effect of stress and anxiety during the examinations of the end of the academic year (2018/2019) on the distribution of leukocyte subpopulations and the immune system, we distributed survey made to fill by student volunteers , for estimating anxio-depressive comorbidities through the (HADS) test during and after examinations, and at the same time we asked them for a blood sample the next morning to perform some biological assays (FNS blood formula count).

In our study we found that there is a close relation between the degree of anxiety and the emergence of depressive disorders, and the threat of failures in examinations at the end of the year, where we have recorded on the HAD scale very high values in anxiety among students. the same with the emergence of depressive disorders, we recorded 13 cases with no depression among out-of-study students among the 15 cases studied, compared with 14 cases between the beginning of the depressive state and the highly depressed state among the 15 studied cases of students during exams and threat of failure.

We also found that stress during examinations caused a change in the distribution of different types of white blood cells, or we found a decrease in total white blood cell counts with neutropenia and lymphopenia in students during exams compared with controls off exams, and an increase in monocyte rate and other types of polynuclear in students during exams compared to off-exams.

We conclude that the modification of the blood count and the alteration of leukocyte proliferative responses constitute proof of the action of stress on the immune system, but remains insufficient for information on the functional consequences of these alterations. Other tests, measuring the effects of stress on specific functions of the immune system can be used.

Résumé :

La psychoneuro-immunologie ou l'étude des relations entre le cerveau et le système immunitaire est un secteur de recherche qui a connu un développement important au cours de la décennie. Le stress n'apparaît pas sans conséquences sur l'état de santé, le rôle de peurs, des émotions et des contraintes prégnantes dans l'apparition de maladies organiques ou psychiques.

Dans cette recherche, nous avons étudié l'effet de stress et de l'anxiété lors des examens de la fin d'année universitaire (2018/2019) sur la répartition de sous populations leucocytaire et le système immunitaire, nous avons distribué des questionnaires à remplir par des étudiants volontaires, pour estimer les comorbidités anxio-dépressives à travers le test de (HADS) pendant et hors examens, et en même temps nous leur demandons un échantillon de sang le lendemain matin pour effectuer de quelques dosages biologiques (numération de formule du sang FNS).

Dans notre étude nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le degré d'anxiété et l'émergence des troubles dépressifs, et le menace d'échecs dans les examens de la fin d'année, ou nous avons enregistré sur l'échelle de HADS des valeurs très élevées d'anxiété chez les étudiants menace d'échec par rapport les étudiants hors examens, la même chose pour l'émergence des troubles dépressif ou nous avons enregistré 13 cas pas de dépression chez les étudiants hors examens parmi les 15 cas étudiées par rapport 14 cas entre début d'état dépressif et état fortement dépressif parmi les 15 cas étudiées des étudiant pendant les examens et menace d'échec.

Nous avons constaté aussi que le stress pendant les examens provoqué un changement dans la distribution de différents types de globules blancs, ou nous avons constaté une diminution de taux de globules blancs totale avec une neutropénie et lymphopénie chez les étudiants pendant les examens comparativement avec les témoins hors examens, et une augmentation de taux de monocyte et les autres types de polynucléaires chez les étudiant pendant les examens par rapport hors examens

On conclue que la modification de la formule sanguine et l'altération des réponses prolifératives des leucocytes constituent des preuves de l'action de stress sur le système immunitaire, mais reste insuffisante pour donnée d'informations sur les conséquences fonctionnelles de ces altérations. D'autres tests, mesurant les effets du stress sur des fonctions précises du système immunitaire peuvent être utilisés.

Mots clés : stress, anxiété, dépression, immunité, neuro-immunologie, leucocytes

Année universitaire : 2018/2019

**Présenté par : Boumaza Abir
Benferdi Wissam**

ÉTUDE DE L'EFFET DE STRESS DES EXAMENS DE FIN D'ANNÉE SUR LA RÉPARTITION LEUCOCYTAIRE CHEZ LES ÉTUDIANTS MENACÉS D'ÉCHEC

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire.

Résumé :

La psychoneuro-immunologie ou l'étude des relations entre le cerveau et le système immunitaire est un secteur de recherche qui a connu un développement important au cours de la décennie. Le stress n'apparaît pas sans conséquences sur l'état de santé, le rôle de peurs, des émotions et des contraintes prégnantes dans l'apparition de maladies organiques ou psychiques.

Dans cette recherche, nous avons étudié l'effet de stress et de l'anxiété lors des examens de la fin d'année universitaire (2018/2019) sur la répartition de sous populations leucocytaire et le système immunitaire, nous avons distribué des questionnaires à faire à remplir par des étudiants volontaires, pour estimer les comorbidités anxio-dépressives à travers le test de (HADS) pendant et hors examens, et en même temps nous leur demandons un échantillon du sang le lendemain matin pour effectuer de quelques dosages biologiques (numération de formule du sang FNS).

Dans notre étude nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le degré d'anxiété et l'émergence des troubles dépressifs, et le menace d'échecs dans les examens de la fin d'année, ou nous avons enregistré sur l'échelle de HADs des valeurs très élevées d'anxiété chez les étudiants menace d'échec par rapport les étudiants hors examens, la même chose pour l'émergence des troubles dépressif ou nous avons enregistré 13 cas pas de dépression chez les étudiants hors examens parmi les 15 cas étudiées par rapport 14 cas entre début d'état dépressif et état fortement dépressif parmi les 15 cas étudiées des étudiant pendant les examens et menace d'échec.

Nous avons constaté aussi que le stress pendant les examens provoqué un changement dans la distribution de différents types de globules blancs, ou nous avons constaté une diminution de taux de globules blancs totale avec une neutropénie et lymphopénie chez les étudiants pendant les examens comparativement avec les témoins hors examens, et une augmentation de taux de monocyte et les autres types de polynucléaires chez les étudiant pendant les examens par rapport hors examens

On conclue que la modification de la formule sanguine et l'altération des réponses prolifératives des leucocytes constituent des preuves de l'action de stress sur le système immunitaire, mais reste insuffisante pour donnée d'informations sur les conséquences fonctionnelles de ces altérations. D'autres tests, mesurant les effets du stress sur des fonctions précises du système immunitaire peuvent être utilisés.

Mots clefs : stress, anxiété, dépression, immunité, neuro-immunologie, leucocytes

Laboratoire de recherche : Laboratoire d'analyse médicale IBN SINA

Jury d'évaluation :

Président : Messaoudi Saber - Maitre assistant classe A - U F M, Constantine 1.

Encadreur : Chettoum Aziez - Maitre de conférence classe A - U F M, Constantine 1.

Examinatrice : Mechatti Chahinez - Maitre assistante classe A - U F M, Constantine 1.

Date de soutenance : 15/09/2019