

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

---

Année 2009

Thèse n° 37

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2009

par

**Gordana JOKSIMOVIĆ**

Née le 31 mai 1979 à St Nazaire (44)

**VERS UNE UNITÉ PSYCHÉ SOMA :  
LA VOIE DE LA  
PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE**

Président :

**M. Jacques AUBRY**, Professeur d'Immunologie

Directeur de thèse :

**M. Christian MERLE**, Professeur de Pharmacie Galénique

Membre du jury :

**M. Rémi SENAND**, Professeur associé de Médecine Générale,  
Directeur du département de Médecine Générale de la Faculté de  
Médecine de Nantes

# REMERCIEMENTS

\*\*\*\*\*

**Voir version papier**

\*\*\*\*\*

*« Le Tout est plus grand que la somme  
des éléments qui le composent »*

Extrait du « Principe de Lucifer » de H. Bloom (p.31)°

# **TABLE DES MATIÈRES**

---

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>CHAPITRE 1 : LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE : ÉVOLUTION D'UN CONCEPT, NAISSANCE D'UNE DISCIPLINE.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1. LA RELATION CORPS – ESPRIT : APPROCHES PHILOSOPHIQUE ET MÉDICALE .....</b>	<b>14</b>
1.1.1. UN CONSTAT : L'EXISTENCE DE MALADIES PSYCHOSOMATIQUES ET SOMATO-PSYCHIQUES .....	14
1.1.2. LA QUESTION D'UNE UNITÉ PSYCHÉ SOMA .....	14
1.1.3. DOCTRINES ET APPROCHES THÉRAPEUTIQUES .....	15
<b>1.2. LA DYNAMIQUE DES SYSTÈMES .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3. LE DÉVELOPPEMENT D'UNE DISCIPLINE HYBRIDE : LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE.....</b>	<b>20</b>
1.3.1. DÉFINITION .....	20
1.3.2. SPECTRE D'ÉTUDE .....	21
1.3.3. LES PIONNIERS .....	22
<b>CHAPITRE 2 : LA SCÈNE PSYCHONEUROIMMUNOLOGIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1. ACTEURS PRINCIPAUX .....</b>	<b>25</b>
2.1.1. LE SYSTÈME NERVEUX.....	25
2.1.2. LE SYSTÈME ENDOCRINIEN .....	26
2.1.3. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE .....	26
<b>2.2. LES VOIES DE COMMUNICATION .....</b>	<b>27</b>
2.2.1. INNERVATION DES ORGANES LYMPHOÏDES.....	27
2.2.2. AXE HPA ET AXE SAM .....	30
2.2.3. LE RÉSEAU CYTOKINIQUE = « CYTOKINE NETWORK ».....	31
<b>2.3. L'UTILISATION D'UN LANGAGE ET DE RÉCEPTEURS COMMUNS.....</b>	<b>32</b>
2.3.1. NEUROTRANSMETTEURS CLASSIQUES.....	33
2.3.2. HORMONES ET NEUROPEPTIDES.....	34
<b>2.4. AUTRES RESSEMBLANCES STRUCTURALES ET APPROCHES D'ÉTUDES COMMUNES DES SYSTÈMES NERVEUX ET IMMUNITAIRES .....</b>	<b>35</b>
2.4.1. LA NOTION DE « SYNAPSE IMMUNOLOGIQUE ».....	35
2.4.2. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ (CMH) .....	36
2.4.3. LES MÊMES MÉTHODES POUR ÉTUDIER LES CELLULES DU CERVEAU ET DE L'IMMUNITÉ.....	36
<b>2.5. LES BASES D'UNE COMMUNICATION BIDIRECTIONNELLE .....</b>	<b>36</b>
<b>CHAPITRE 3 : LA RÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE PAR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. RÉGULATION NERVEUSE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....</b>	<b>38</b>
3.1.1. RÉGULATION SYMPATHIQUE : ADRÉNALINE/NORADRÉNALINE .....	38
3.1.2. RÉGULATION DOPAMINERGIQUE .....	41
3.1.3. RÉGULATION PEPTIDERGIQUE .....	42
3.1.4. RÉGULATION CHOLINERGIQUE .....	43
3.1.5. RÉGULATION HISTAMINERGIQUE ET SÉROTONINERGIQUE .....	43
<b>3.2. RÉGULATION NEUROENDOCRINE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE .....</b>	<b>44</b>

3.2.1.	RÉGULATION DU SI PAR LES HORMONES DE L'AXE HPA .....	44
3.2.2.	RÉGULATION DU SI PAR LES AUTRES HORMONES .....	46
<b>3.3.</b>	<b>LES ZONES DU CERVEAU MOBILISÉES DANS LE CADRE DE L'IMMUNOMODULATION.....</b>	<b>49</b>
3.3.1.	AMYGDALÉ ET HIPPOCAMPE .....	50
3.3.2.	HYPOTHALAMUS .....	51
3.3.3.	LA LATÉRALISATION HÉMISPHERIQUE DES PROCESSUS IMMUNOMODULATEURS .....	52
<b>3.4.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>CHAPITRE 4 : LA RÉGULATION DU SYSTÈME NERVEUX PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE 55</b>		
<b>4.1.</b>	<b>DU CONSTAT DE L'EXISTENCE D'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE DANS LE CERVEAU .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2.</b>	<b>... À L'IDÉE D'UNE INFLUENCE DIRECTE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE SUR LE SYSTÈME NERVEUX.....</b>	<b>56</b>
<b>4.3.</b>	<b>RÉGULATION CYTOKINIQUE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET DU SYSTÈME NEUROENDOCRINIEN.....</b>	<b>57</b>
4.3.1.	PATHOGÉNIE DE LA FIEVRE .....	57
4.3.2.	« SICKNESS BEHAVIOR » = COMPORTEMENT DE MALADIE .....	58
4.3.3.	CYTOKINES ET DÉPRESSION .....	58
4.3.4.	MODULATION DES ACTIVITÉS NEURALES ET MENTALES .....	60
4.3.5.	MODULATION DE L'AXE HPA .....	61
<b>4.4.</b>	<b>MÉCANISMES D'ACTION.....</b>	<b>62</b>
<b>CHAPITRE 5 : LE STRESS COMME MODÈLE D'ÉTUDE PRINCIPAL DE LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE..... 70</b>		
<b>5.1.</b>	<b>LE CONCEPT DE STRESS.....</b>	<b>70</b>
5.1.1.	BREF HISTORIQUE.....	70
5.1.2.	VERS UNE DÉFINITION DU STRESS.....	71
5.1.3.	LES FACTEURS DE STRESS .....	71
5.1.4.	LA RÉPONSE AU STRESS .....	72
<b>5.2.</b>	<b>APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES.....</b>	<b>72</b>
5.2.1.	TYPES DE STRESS .....	72
5.2.2.	MÉTHODES ET PARAMÈTRES D'ÉTUDES .....	73
<b>5.3.</b>	<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CONSÉQUENCES SUR L'IMMUNITÉ CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>74</b>
5.3.1.	MALADIES INFECTIEUSES.....	74
5.3.2.	STRESS ET CICATRISATION .....	76
5.3.3.	STRESS ET CANCER.....	76
5.3.4.	STRESS ET INFLAMMATION .....	79
5.3.5.	STRESS ET MALADIES AUTO-IMMUNES .....	80
5.3.6.	STRESS ET VIEILLISSEMENT.....	81
<b>5.4.</b>	<b>LES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN JEU .....</b>	<b>81</b>
<b>5.5.</b>	<b>LES DIFFICULTÉS ET LES LIMITES POSÉES PAR L'ÉTUDE DU STRESS.....</b>	<b>83</b>
<b>5.6.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>85</b>
<b>CHAPITRE 6 : LES ÉMOTIONS ET LEUR INFLUENCE SUR L'IMMUNITÉ : LES AVANCÉES EN TERME DE PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT..... 87</b>		
<b>6.1.</b>	<b>NEUROPHYSIOLOGIE DES ÉMOTIONS .....</b>	<b>87</b>
6.1.1.	DU STIMULUS SENSORIEL A LA NAISSANCE DE LA PENSÉE.....	87
6.1.2.	LES STRUCTURES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES.....	88
6.1.3.	LATÉRALISATION DES ÉMOTIONS .....	89
6.1.4.	LES RÉACTIONS NEURO-ENDOCRINIENNES ET LEUR SPECIFICITÉ DANS LES PROCESSUS ÉMOTIONNELS	90
6.1.5.	LIENS ÉMOTIONS - IMMUNITÉ - SANTÉ .....	90
<b>6.2.</b>	<b>ÉMOTIONS NÉGATIVES, PERSONNALITÉ ET ISOLEMENT SOCIAL.....</b>	<b>91</b>

<b>6.3.</b>	<b>ÉMOTIONS POSITIVES, PERSONNALITÉ ET SOUTIEN SOCIAL.....</b>	<b>92</b>
<b>6.4.</b>	<b>APPLICATION DE LA PNI AU TRAITEMENT DES MALADIES : VERS UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT .....</b>	<b>94</b>
6.4.1.	LA PSYCHO-MODULATION MÉDICAMENTEUSE.....	94
6.4.2.	DU SOUTIEN PSYCHO-COMPORTEMENTAL ET PSYCHO-SOCIAL.....	94
6.4.3.	...AUX MÉTHODES VISANT A DÉVELOPPER LA SPIRITUALITÉ ET LE BIEN ÊTRE PROFOND DU PATIENT..	95
<b>6.5.</b>	<b>AU DELÀ DE LA PNI : LA QUESTION DE LA RELATION MÉDECIN MALADE .....</b>	<b>97</b>
6.5.1.	LE RECOURS AUX MÉDECINES ALTERNATIVES.....	97
6.5.2.	.....AMÈNE LE THÉRAPEUTE A RÉENVISAGER SA RELATION AU PATIENT.....	98
6.5.3.	UN PARADOXE NON NÉGLIGEABLE : LE CONTEXTE ACTUEL DU SYSTEME DE SANTÉ.....	99
6.5.4.	UN CHANGEMENT D' ATTITUDE QUI CONCERNE TOUS LES ACTEURS DE SANTÉ .....	99
6.5.5.	CONCLUSION.....	100
	<b>CHAPITRE 7 : LES LIMITES DE LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE .....</b>	<b>101</b>
<b>7.1.</b>	<b>LES LIMITES MÉTHODOLOGIQUES.....</b>	<b>101</b>
7.1.1.	BIAIS EXPERIMENTAUX.....	101
7.1.2.	LA MULTIPLICITÉ DES FACTEURS D'ÉTUDE.....	103
7.1.3.	LE DIFFICILE PASSAGE DU TUBE A ESSAI À LA « MACHINERIE CORPORELLE ».....	104
7.1.4.	LES BIAIS THÉRAPEUTIQUES ET SOCIÉTAUX .....	104
7.1.5.	PRUDENCE DONC : ABSENCE DE CRITÈRES OBJECTIFS ET CONSENSUELS.....	105
<b>7.2.</b>	<b>LIMITE RELATIVISTE .....</b>	<b>105</b>
<b>7.3.</b>	<b>LES LIMITES CONCEPTUELLES .....</b>	<b>106</b>
7.3.1.	LA NÉCESSITÉ D'UNE DÉFINITION DU TERME « PSYCHO » .....	106
7.3.2.	LE MANQUE DE « NEURO » .....	107
7.3.3.	LA DERIVE IMMUNITÉ – SANTÉ ET LE PROBLÈME DE LA SIGNIFICATION PHYSIO(PATHO)LOGIQUE ..	108
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>112</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>116</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>140</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Axes neuroendocriniens impliqués dans les relations cerveau/immunité : l'axe HPA et l'axe SAM .....	31
Figure 2 : Multiplicité des récepteurs exprimés par les cellules immunitaires .....	33
Figure 3 : Présentation d'une synapse immunologique .....	35
Figure 4 : La communication qui s'engage entre les systèmes nerveux, endocriniens et immunitaires est une communication bi-directionnelle .....	37
Figure 5 : Effets de la NAd sur l'immunité innée et spécifique .....	41
Figure 6 : Principales structures cérébrales impliquée dans l'immunomodulation .....	50
Figure 7 : Voies de régulation du SI par le SN .....	53
Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques expliquant le développement d'une immunodépression périphérique suite à une atteinte du SNC. ....	54
Figure 9 : Représentation schématique des relations entre cytokines intra-cérébrales et pathologies nerveuses et/ou psychiques .....	61
Figure 10 : Modulation de l'axe HPA par les cytokines.....	62
Figure 11 : Communication entre le système immunitaire et le système nerveux central.....	64
Figure 12 : Le « supersystème neuroimmunologique » .....	67
Figure 13 : Facteurs psychologiques et comportementaux étudiés par la PNI pour leur impact sur l'immunité .....	69
Figure 14 : Mécanismes physiologiques impliqués dans la réponse au stress.....	83
Figure 15 : Modèle biopsychosocial du stress selon Irwin .....	85
Figure 16 : Du stimulus sensoriel à l'élaboration de la pensée .....	88
Figure 17 : Hypothèse d'un lien entre émotions et santé .....	91
Figure 18 : La perspective de la PNI envisagée par un immunologiste .....	107
Figure 19: Modèle psychoneuroimmunologique : impact de facteurs psycho-émotionnels, sociaux et comportementaux sur le développement et la progression des maladies .....	108

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Action des neuropeptides sur l'immunité .....	43
Tableau 2 : Régulation hormonale du SI (à l'exception des hormones de l'axe HPA) .....	46

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Le problème corps – esprit : principales doctrines .....	117
Annexe 2 : L'approche physiologiste de F. Alexander .....	118
Annexe 3 : Classement des thérapies non conventionnelles/alternatives .....	119
Annexe 4 : Structure anatomique de l'hypothalamus .....	120
Annexe 5 : Organisation nerveuse des systèmes sympathiques et parasympathiques .....	120
Annexe 6 : Répartition des récepteurs aux cytokines au niveau des structures cérébrales ..	121
Annexe 7 : Localisation des récepteurs aux cytokines au niveau du système limbique .....	122

Annexe 8 : Action des catécholamines et des neuropeptides sur la sécrétion de TNF $\alpha$ et d'IL-12, ainsi que sur l'activité des macrophages .....	123
Annexe 9 : Rôle des cellules Th1 et Th2, ainsi que des cytokines de type 1 et 2 dans la régulation des réponses cellulaires et humorales.....	124
Annexe 10 : Effets des hormones du stress sur les principaux acteurs du SI .....	125
Annexe 11: Structures cérébrales impliquées dans les processus d'immunomodulation : approche stéréotaxique.....	126
Annexe 12 : Modulation de l'axe HPA par l'hippocampe et l'amygdale .....	127
Annexe 13 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE .....	128
Annexe 14 : Représentation de l'axe immunosurrénalien .....	128
Annexe 15 : Infection systémique et dépression .....	129
Annexe 16 : Régulation nerveuse du SNC par le SI .....	130
Annexe 17 : Représentation schématique des organes circumventriculaires .....	131
Annexe 18 :Régulation humorale du système nerveux central par le système immunitaire via les organes circumventriculaires .....	131
Annexe 19:Principaux types de facteurs psychologiques étudiés pour leur influence sur l'immunité .....	132
Annexe 20 : Exemples de stress psychologiques et environnementaux .....	132
Annexe 21 : Echelle de Holmes et Rahe .....	133
Annexe 22 : Stress et cicatrisation .....	134
Annexe 23 : Influence des facteurs du stress sur le microenvironnement de la tumeur .....	135
Annexe 24:Orientation des réponses neuroendocriniennes en fonction de la possibilité de contrôle .....	136
Annexe 25 : Sources de variabilité dans la réponse au stress .....	137
Annexe 26 : Circuit des émotions selon Le Doux .....	138
Annexe 27 : De l'anecdote aux études cliniques randomisées à large échelle .....	139

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ACTH</b>	Hormone corticotrope = adrenocorticotropine (adrenocorticotropin-hormon)
<b>AMPC</b>	Adénosine mono-phosphate cyclique
<b>Axe HPA</b>	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien = axe corticotrope (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
<b>Axe SAM</b>	Axe système nerveux sympathique - cellules chromaffines (Sympathetic-adrenal-medullary axis)
<b>AVP</b>	Arginine-vasopressine
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>CA</b>	Catécholamines
<b>CGRP</b>	Calcitonin Gene Related Peptide
<b>CIDS</b>	Central Nervous System Injury Induced Immune Deficiency Syndrom (immunodépression périphérique consécutive à une atteinte du système nerveux central)
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CPA</b>	Cellules présentatrices d'antigènes
<b>CRH</b>	Corticolibérine (corticotropin-releasing hormon)
<b>CTL</b>	Lymphocytes T cytotoxiques
<b>EBV</b>	Virus d'Epstein-Barr
<b>GC</b>	Glucocorticoïdes
<b>GH</b>	Hormone de croissance (Growth Hormone)
<b>GH-RH</b>	Growth hormone releasing hormone
<b>HSV</b>	Herpès Simplex virus
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IL-1 (-6 etc)</b>	Interleukine 1-, interleukine-6...
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	Interféron gamma
<b>LB</b>	Lymphocytes B
<b>LHRH</b>	Gonadolibérine (luteinising hormone releasing hormone)
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>LT</b>	Lymphocytes T
<b>MALT</b>	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MucosaAssociatedLymphoidTissue)

<b>MSBR</b>	Mindfulness based stress reduction
<b>NAd</b>	Noradrénaline
<b>NK</b>	Cellules tueuses naturelles (Natural Killer)
<b>NPV</b>	Noyau para ventriculaire (de l'hypothalamus)
<b>NPY</b>	Neuropeptide Y
<b>NTS</b>	Noyau du tractus solitaire
<b>PAR</b>	Polyarthrite rhumatoïde
<b>PNI</b>	Psychoneuroimmunologie
<b>POMC</b>	Proiomélanocortine
<b>SI</b>	Système Immunitaire
<b>SIDA</b>	Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SNA</b>	Système nerveux autonome
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SNP</b>	Système nerveux périphérique
<b>SNS</b>	Système nerveux sympathique
<b>SP</b>	Substance P
<b>LTh</b>	Lymphocyte T auxiliaires ou T helper
<b>Th1/Th2</b>	Lymphocyte T auxiliaires de type 1 ou 2, produisant des cytokines de type 1 (IL-2, TNF, IFN- $\gamma$ ) ou de type 2 (IL-4, IL-6, IL-10)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale $\alpha$ (tumor necrosis factor $\alpha$ )
<b>TRH</b>	Thyrotropin-releasing hormone
<b>TSH</b>	Hormone thyroïdienne
<b>VIP</b>	Vasoactive Intestinal Peptide
<b>VZV</b>	Virus varicelle-zona (varicella-zoster virus)

## INTRODUCTION

La multiplication des cas de cancers, de maladies neurodégénératives ou encore auto-immunes depuis ces dernières années amène à s'interroger sur les facteurs à l'origine de ces pathologies. Au-delà des incontestables prédispositions génétiques, la liste des agents chimiques, physiques et biologiques potentiellement pathogènes ne cesse de s'allonger, sans compter les radiations électromagnétiques ou même l'alimentation. L'estimation selon laquelle « en moyenne un tiers des consultations chez les médecins généralistes correspondent à des symptômes fonctionnels, ou médicalement inexplicables » soulève quant à elle la question de la part du psychisme dans le développement de la maladie (Cathebras P. ; 2006). Du psychisme, ou plutôt du psycho-émotionnel : le psychisme dans sa fonction cognitive, intellectuelle ou dans son raisonnement, génère en effet peu ou pas de stress. A l'inverse, l'affectivité et ses débordements émotionnels peuvent avoir de forts retentissements sur le plan somatique.

La question d'une unité Psyché Soma n'est pas récente. Depuis l'Antiquité, la tradition occidentale et judéo-chrétienne a séparé le corps et l'esprit. Les doctrines dualistes d'un côté et monistes de l'autre ont passionné les humanistes, qu'ils soient philosophes ou médecins. Les débats se condensent aujourd'hui autour d'un même paradigme : le « *Mind – Body problem* » ou « problème corps - esprit ». Au début des années 1980, les avancées dans les domaines de l'immunologie, la neurologie, l'endocrinologie, la psychologie ou la sociologie comportementale se cristallisent dans une discipline dont le nom évoque à lui seul la complexité des mécanismes en jeu : la psychoneuroimmunologie (PNI). Rapprocher les deux principaux systèmes intégrateurs de l'organisme paraît évident une fois le seuil de la PNI franchi. Le système nerveux comme le système immunitaire partagent trois caractéristiques communes : un haut degré de complexité, les mêmes capacités de mémoire, et la même propension à récupérer et utiliser des informations pour répondre de façon adéquate à des stimuli extérieurs. Mais les similarités vont bien au-delà de cette simple constatation : les deux systèmes obéissent à une même logique et interagissent en permanence. Si les principes fondateurs de la PNI –l'idée d'une influence du psychisme sur le corps- ne constituent pas en eux même une révolution, ce qui est par contre révolutionnaire, c'est cet ensemble de preuves apportées sur le plan scientifique, et l'idée d'une transcendance de disciplines évoluant jusque là en parallèle, pour parvenir à un concept de médecine intégrée. Par ses résultats, la PNI fournit des éléments de réponse mécanistiques confirmant les intuitions populaires et les

constatations empiriques des praticiens de santé, et doit susciter un profond changement d'attitude à l'égard du patient.

Après avoir montré comment la PNI s'inscrit dans la continuité d'une pensée holistique, on verra sur quelles bases neuroanatomiques, biologiques et pharmacologiques cette discipline se fonde pour décrire les interrelations entre les principaux systèmes de l'organisme. Le deuxième objectif de ce travail sera alors de décrire et de comprendre comment des facteurs psycho-émotionnels, sociaux ou comportementaux, comme le stress, peuvent moduler l'immunité, les processus physiologiques et favoriser le déclenchement et/ou la progression des maladies. Et de présenter également comment, au contraire, agir sur ces facteurs peut améliorer la Qualité de vie du malade. Toute médaille ayant son revers, la dernière partie sera consacrée aux limites auxquelles cette discipline doit faire face, tant sur le plan méthodologique que conceptuel. L'ensemble permettra de mettre en évidence la nature et la force des interactions Psyché Soma (au moins pour le maintien de l'homéostasie), et d'apporter des pistes de réflexion remettant en question les principes réducteurs d'une biomédecine parfois trop analytique et matérialiste. Car la notion sous tendue par les recherches dans le domaine de la PNI est celle de Globalité. Approche globale du patient donc, et pas seulement pour la prise en charge de malades qualifiés de « fonctionnels » par le corps médical.

# **Chapitre 1 : LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE : ÉVOLUTION D'UN CONCEPT, NAISSANCE D'UNE DISCIPLINE**

## **1.1. LA RELATION CORPS – ESPRIT : APPROCHES PHILOSOPHIQUE ET MÉDICALE**

1.1.1. Un constat : l'existence de maladies psychosomatiques et somato-psychiques  
L'influence des troubles psychiques sur l'apparition de maladies du tube digestif (ulcère gastro-intestinal, côlon irritable, colite, dyspepsie non ulcéreuse..), troubles cardio-vasculaires (hypertension artérielle -HTA, maladies coronariennes...), pathologies allergiques et dermatologiques (asthme, rhume des foins, eczéma, prurit, urticaire, psoriasis, verrues..) est aujourd'hui reconnue par l'ensemble du monde médical. A l'inverse, certaines pathologies sont susceptibles d'entraîner des troubles psychiques, notamment un état dépressif : c'est le cas par exemple de la maladie de Cushing, des troubles thyroïdiens, de la sclérose en plaque ou de la maladie de Parkinson.

L'approche corps - esprit tente d'expliquer les relations entre l'esprit ou processus mentaux, et les états ou processus corporels. Cette problématique est au centre de tous les intérêts dans le champ de la philosophie de l'esprit, sous l'expression anglaise « Mind Body problem ». Avant de commencer ce travail, il convient cependant de constater la chose suivante : la formule « Mind Body problem », très largement répandue outre atlantique, se révèle quelque peu inappropriée, sur le plan sémantique. Le terme anglais « Mind » fait en effet référence aux aspects cognitifs, au raisonnement, à l'intellect. L'utilisation de la dichotomie « Soul Body problem » s'avèrerait du coup plus adéquate à l'étude du retentissement de facteurs psycho-affectifs ou des émotions (le « Soul ») sur le corps. De la même façon, la traduction française d'« approche corps-esprit » manque de précision. Car c'est d'abord aux effets de la Psyché sur le corps, plutôt qu'à ceux du cérébro-cognitif ou du « spirituel » que les scientifiques s'intéressent... On mêlera cependant au cours de cet exposé les concepts de « Psyché-Soma » (plus explicite) et de « corps esprit », plus vagues mais plus largement usités et plus immédiatement compréhensibles par tous.

### 1.1.2. La question d'une unité Psyché Soma

Depuis qu'Anaxagore fit la distinction entre « Psyché » et « Soma », la relation corps - esprit est sujette à controverse. Le débat pourrait s'articuler autour de deux courants de pensée

antagonistes : le dualisme d'une part, qui envisage corps et esprit comme deux entités séparées, et le monisme d'autre part, qui affirme que corps et esprit ne font qu'un et qui postule l'interdépendance des fonctions corporelles et psychiques.

Parmi les partisans d'une dualité corps - esprit, on peut citer quelques grands penseurs comme Aristote (pour qui l'âme donne la forme (morphé) au corps (hylé, matière), St Thomas d'Aquin ou encore Descartes et sa conception mécaniste de la vie.

A l'opposé, dans la médecine traditionnelle chinoise et védique, dans la Mésopotamie ou l'Égypte ancienne, corps et esprit forment une unité indissociable. Il n'existe par ailleurs qu'un seul mot dans la tradition hébraïque pour parler de corps/ psyché, mot qui pourrait aujourd'hui se traduire par le terme de « chair ». Sous la Grèce antique, des tendances unitaires se développent, par exemple chez Démocrite ou Platon. Celles ci ont été reprises depuis le 18<sup>ème</sup> siècle par des philosophes comme Spinoza pour qui l'âme procède du corps, ou par Hegel, pour qui le corps procède de l'esprit ainsi que par des courants de pensée : empirisme (Hobbes, Locke, Berkeley), associationnisme (J.S.Mill) ou encore vitalisme (P.J.Barthez ; M.F.X.Bichat). Au 20<sup>ème</sup> siècle, positivisme, matérialisme et néopositivisme remettent l'accent sur l'unité de l'Homme, laquelle est aujourd'hui plus ou moins généralement admise.

L'Annexe 1 présente sous forme d'un tableau les principales formes de pensée concernant le rapport corps - esprit depuis l'Antiquité.

### 1.1.3. Doctrines et Approches thérapeutiques

Quelles ont été les évolutions marquantes de la Médecine depuis l'Antiquité, au niveau de la pratique médicale et de l'approche corps - esprit ?

#### 1.1.3.1. De l'Antiquité au Moyen Age

Dans les civilisations égyptienne, asiatique ou européenne, les concepts de maladie et de guérison étaient gouvernés par des croyances mêlant nature, religion, sorcellerie, chamanisme ou forces cosmiques. Le type de soin apporté aux malades reposait sur l'héritage d'une médecine antique et officielle d'une part, et d'une médecine empirique et populaire d'autre part. Malgré des connaissances et des thérapeutiques très diverses entre ces deux approches médicales, ce sont les mêmes questions qui sont au centre des préoccupations et notamment celle du rapport corps - esprit.

Tout au long de son histoire, la médecine a en effet oscillé, observe Henri Hey, « entre une tendance dynamique et synthétique, étudiant l'homme dans sa totalité (école de Cos, Hippocrate) et une tendance analytique, spécifiste, mécaniste (école de Cnide). » Quand Hippocrate (le fondateur reconnu de la Médecine officielle) donnait à l'esprit un pouvoir d'action sur le corps ou le fonctionnement des organes, l'école de Cnide préconisait une approche essentiellement symptomatique (d'après l'ouvrage de Haynal A. « Médecine Psychosomatique, Aperçus psychosociaux »).

Dès l'Antiquité, on tenait compte des facteurs psychologiques. Des lieux de culte comme Delphes ou Epidaure se consacraient à rétablir la santé par une prise en charge dynamique de la personnalité des malades. Les écrits d'Hippocrate établissent le lien entre personnalité et maladie. Un peu plus tard, Platon écrit « L'erreur répandue parmi les hommes est de vouloir entreprendre séparément la guérison du corps et celle de l'esprit ».

De Galien à Paracelse, les médecins se considérant comme éclairés ont accompagné leur traitement au corps par des paroles, donnant ainsi une autre dimension au soin. On peut peut-être y voir les débuts d'une médecine qualifiée de psychosomatique. Cependant il semble clair que la médecine cherchait d'abord à comprendre la « mécanique corporelle ».

Au Moyen Age, un chirurgien - Henri de Mondeville- mit l'accent sur la nécessité de procurer au patient plaisir et joie, et insistait sur l'importance du rôle joué par l'entourage des malades.

#### 1.1.3.2. La Renaissance ou l'intérêt croissant pour le corps-objet

En Europe, la Renaissance stimule la curiosité pour la compréhension de la « machinerie corporelle ». A partir de cette période et pour de nombreuses décennies, la question du psychisme est laissée de côté au profit d'une représentation du corps « instrumentalisée » à l'extrême. Des travaux d'anatomie de Léonard de Vinci à ceux du chirurgien Ambroise Paré en passant par la philosophie cartésienne, l'idée dominante est la suivante : le corps de l'homme comme celui des animaux, vit, évolue et meurt selon des règles simples que la Science est ou sera à même de définir.

#### 1.1.3.3. Le concept psychosomatique

##### - L'approche psychanalytique

L'exploration du psychisme est devenue scientifique beaucoup plus tardivement que celle du corps. En France, on peut en situer le commencement officiel dès le 18<sup>ème</sup> siècle avec la parution de deux traités : *Psychologica empirica* et *Psychologica rationalis*, publiés par Wolf,

élève de Leibniz. Mais c'est seulement au 19<sup>ème</sup> siècle que le terme de « psychosomatique » est énoncé par un psychiatre autrichien : Heinroth. Les médecins français J.B. Charcot et autrichien S.Freud, par leur travail sur l'hypnose, la névrose ou la conversion hystérique, apportèrent également de nouvelles preuves concernant l'influence du psychisme sur l'organisme.

Bien que n'ayant jamais utilisé le terme « psychosomatique », Groddeck peut être considéré comme le principal instigateur d'une approche réunifiant corps et esprit. Dès 1920, l'ambition du médecin est la suivante : « entreprendre la réunification de la double scène somatique et psychique ». Dans son ouvrage « La Maladie, l'art et le symbole », Groddeck déclare « Médecin et malade se défendent contre l'idée que le corps serait dépendant de l'âme. Cela apparaît toujours encore au malade comme une injure, si l'on recherche à sa maladie corporelle des causes spirituelles.[...] Qui donc nous délivrera de cette unilatéralité étroite de la recherche et de la réflexion ? » (p.58) ou encore plus loin « il ne peut y avoir ni maladie psychique, ni maladie physique, [...] corps et âme tombent malades simultanément » (p 103).

Cette conception moniste de la médecine fut largement décriée par ses pairs. Il n'empêche que Groddeck a provoqué un profond bouleversement au sein de la pratique médicale et s'impose comme le fondateur de « l'intuition psychosomatique ».

#### - L'approche physiologiste

Une approche physiologiste de la relation corps - esprit a succédé à l'approche « psychanalytique » décrite ci-dessus.

Par ses travaux sur le « Syndrome Général d'adaptation », phénomène qui sera décrit très largement au cours du chapitre consacré au stress, H.Selye s'inscrit avec -W.Cannon- comme l'un des fondateurs de la psychobiologie ; il montre comment des attitudes ou émotions sont susceptibles de déclencher des cascades biochimiques et physiologiques complexes. De son côté, un médecin et psychanalyste hongrois -F. Alexander- est l'un des premiers à avoir relié psychosomatisme et physiologie, émotions et processus pathologiques. Chez ses patients, il établit une relation entre des agressions physiques et des perturbations psychoaffectives, et il effectue un parallèle avec les fonctions neuroendocrine et nerveuse (Annexe 2). Quelle que soit l'origine de l'agression (physique ou émotionnelle), les types de lésions organiques rapportés sont les mêmes. Sa théorie est donc la suivante : quand les tendances émotionnelles de base (tendances hostiles et agressives d'un côté, recherche de dépendance et de l'affection de l'autre) sont inhibées ou réprimées, elles provoquent des tensions émotionnelles

chroniques. Des troubles fonctionnels peuvent alors se développer et entraîner à long terme des lésions organiques. Parmi les syndromes physiologiques ou pathologies étudiés par l'école de Chicago, on peut citer les migraines, l'HTA, le diabète, les ulcères, la polyarthrite rhumatoïde = PAR, la maladie de Crohn ou l'asthme bronchique.

- L'approche psychosomatique contemporaine

Sur le plan psychanalytique, le mouvement psychosomatique est développé en France par P.Marty à l'origine de l'école de Paris. Pour cette école, ce qui est déterminant, « c'est avant tout la mise à jour de la structure psychique du patient », le Soma ne développant des phénomènes pathologiques que lorsqu'il est coupé de la psyché et d'une forme de pensée remplie

de rêves et de fantasmes. Par ce concept de « pensée opératoire », Marty préfigure les travaux de Sifneos sur l'alexithymie (= l'incapacité pour un individu à forte tendance rationnelle et dépourvu d'imaginaire à reconnaître et exprimer ses émotions) (D'après l'ouvrage de S. Idelman « Psychosomatique et Guérison »).

Dans les années 1960, Friedman et Glasgow s'intéressent à l'association entre facteurs psychologiques et résistance aux infections (Friedman S.B., Glasgow L.A., 1966) et Greene étudie le cadre psychosocial du développement des leucémies et des lymphomes (Greene W.A. ; 1966).

Enfin, parmi les nombreuses personnalités ayant œuvré à une réunification de la dynamique corps - esprit, on peut citer, de façon non exhaustive, H. Laborit et ses travaux sur l'inhibition d'action chez le rat (article de B. Labrique « L'inhibition de l'action »), ou le Pr Sami-Ali, pour qui toute pathologie doit être considérée comme « relationnelle » (article de S.Ali « Introduction à la psychosomatique »).

Pour les psychosomaticiens contemporains, qu'ils soient de tendance psychanalytique ou psychophysiologique, il apparaît donc clairement que des inadaptations du sujet à son environnement puissent favoriser le développement de pathologies organiques ou fonctionnelles par le biais d'émotions ou affects perturbateurs.

#### 1.1.3.4. Le concept somato-psychique

En abordant le problème dans l'autre sens, mais toujours dans la perspective d'une unité Psyché Soma, il apparaît que des traitements physiques peuvent soigner l'esprit. Un auteur comme G.Lagache par exemple s'est attaché à la description des « significants corporels ». Le corps reçoit et transmet des informations qui vont moduler son comportement biologique et

psychique. D'où le développement de thérapies psychocorporelles et l'importance donnée au toucher, au massage, ou aux manipulations musculaires et squelettiques. Dans la Gestalt-Thérapie par exemple, W. Reich parle des sept niveaux de la « cuirasse corporelle ». Des techniques corporelles et verbales permettraient de l'« assouplir », libérant de ce fait des émotions anciennes et réprimées, afin de rétablir le fonctionnement unitaire de l'organisme (d'après l'ouvrage de S. Idelman « Psychosomatique et guérison »).

#### 1.1.3.5. Les médecines alternatives

De nombreuses médecines dites parallèles ou complémentaires s'inspirent des médecines et de la spiritualité orientale et intègrent dans leurs processus thérapeutiques le principe d'interdépendance du corps et de l'esprit. Elles visent à rétablir l'homéostasie en agissant plus particulièrement sur le corps, et tentent de reconnecter l'être à son unité somato-psychique. Selon le centre national des Médecines Complémentaires et alternatives, le NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) fondé en 1998 aux Etats-Unis (site <http://nccam.nih.gov>), il existe à l'heure actuelle 800 types de méthodes, réparties en cinq grands groupes (Annexe 3) parmi lesquelles la sophrologie, le training autogène de Schultz, l'acupuncture, le Do-In, la chiropraxie, l'ostéopathie, la médecine hippocratique cartonnienne...

Certaines de ces approches holistiques sont parfois qualifiées de sectaires. On peut citer par exemple, « la théorie de la Médecine Nouvelle » du Dr Hamer, « la Biologie Totale » de Claude Sabbah, « la médecine anthroposophique » de Steiner, « la Dynamique Relationnelle Systémique » de J.J.Crèvecoeur, « la visualisation positive » du Dr Simonton....Bon nombre de ces praticiens disposent pourtant de sites Internet attractifs où les fondements de leur théorie sont exposés à tous.

Enfin, on ne peut que constater le large éventail d'ouvrages traitant de l'interaction entre l'esprit, au sens large du terme, et le corps. Pour ne citer que ceux-ci : « Pensez et guérissez » du Pr. Tepperwein ou « Les pouvoirs de la pensée » de L.Djemaci.

On le voit bien: la question de l'influence du psychisme sur le corps et inversement, tant pour le maintien de l'homéostasie que le développement des pathologies, n'a eu de cesse de tourmenter les plus grands philosophes et scientifiques, mais aussi de susciter des vocations parfois douteuses chez certains praticiens peu scrupuleux.

## **1.2. LA DYNAMIQUE DES SYSTÈMES**

Dans la seconde moitié du 19<sup>ème</sup> siècle, Claude Bernard affirme que l'état de santé résulte d'un équilibre du milieu intérieur et invente le concept d'homéostasie. C'est le déséquilibre qui crée la maladie. De la même façon, Pasteur énonce à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle : « Le germe n'est rien. Le terrain est tout ».

La première démonstration d'un contrôle du cerveau sur une fonction vitale remonte à la découverte du centre respiratoire au niveau du bulbe rachidien, par J.C.Legallois (1806). En 1732, J. Winslow introduit la notion de « grands nerfs sympathiques » qui selon lui exercent une action au niveau viscéral. En 1845, Weber and Weber démontrent que la stimulation de l'un de ces nerfs, le nerf vagal, peut arrêter l'activité cardiaque, tandis que la stimulation de l'autre accélérer son rythme. En 1898, J.Newport Langley nomme ce système « le système nerveux autonome (SNA) et ses deux composants antagonistes, le système sympathique et le système parasympathique. Une connexion directe entre l'hypothalamus et le SNA est démontrée pour la première fois en 1930, la stimulation de cette voie entraînant une accélération du rythme cardiaque, une mobilisation des réserves énergétiques et une augmentation de la température corporelle. Au milieu des années 1940, de nombreuses hormones ont été caractérisées, leur effet reconnu passant par la liaison à des récepteurs spécifiques. Dans les années 1960, la régulation de la libération de l'hormone pituitaire par l'hypothalamus est présentée.

Au 20<sup>ème</sup> siècle donc, les scientifiques commencent à comprendre que le maintien de l'homéostasie résulte de l'action commune de nombreux tissus, coordonnés par le système nerveux central (SNC), en réponse à des stimuli externes et internes dont des stimuli psychiques. Et aux médecins de s'engager dans une voie énoncée dès 1894 par Hughes : “We are approaching an area when the whole patient is to be treated no more only as a part or organ solely... In estimating the causal concomitants and sequencing of his diseases, we consider the whole man in his psycho-neuro-physical relation” (Lipowski Z.J.; 1984).

## **1.3. LE DÉVELOPPEMENT D'UNE DISCIPLINE HYBRIDE : LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE**

### **1.3.1. Définition**

Le terme de psychoneuroimmunologie a été employé la première fois par Robert Ader en 1980, lors de son allocution à l' « American Psychosomatic Society » (Ader R. ; 2000). Ce mot est composé par l'assemblage de 3 éléments :

- Psycho (de Psychologique, Psyché) qui englobe les influences de paramètres psychosociaux comme la personnalité, les états affectifs, émotionnels, et celles de paramètres environnementaux et comportementaux
- Neuro (de Neurologique) en référence aux effets physiologiques médiés par les systèmes nerveux et neuroendocrinien
- Immunologie

La PNI (qui pourrait également s'intituler psychoneuroendocrinoimmunologie) étudie donc les interactions bidirectionnelles entre le cerveau et l'immunité. Plus précisément, elle s'intéresse à la nature intégrée des relations entre les réponses comportementales, nerveuses, immunitaires et endocriniennes, qui permettent à l'organisme de s'adapter à l'environnement dans lequel il évolue (elle fait ainsi référence au champ de la « physiologie systémique ») (Ader R. et Kelley K.W. ; 2007). Par extension, elle traduit les effets de facteurs psycho-émotionnels et environnementaux sur la susceptibilité aux infections et la progression des maladies.

Selon la définition de Ader lui-même, la PNI « is the study of the connection between the brain and the immune system. The theoretical consequence of that link is that psychological experiences, such as stress and anxiety, can influence immune function, which in turn may have an effect on disease course.»

La PNI se pose comme une recherche multidisciplinaire puisqu'elle fait appel à la psychologie, la psychopharmacologie, la neurologie, la neuroendocrinologie, la sociologie comportementale et bien sûr à l'immunologie.

### 1.3.2. Spectre d'étude

La PNI dépasse le champ d'investigation psychosomatique « classique » (maladies digestives, allergiques, dermatologiques...). Elle s'intéresse aux liens entre cerveau et immunité au sein des trois grands axes thérapeutiques que constituent l'infectiologie (maladies bactériennes et virales comme le SIDA, l'herpès-simplex (HSV), le virus varicelle-zona (VZV)...), la cancérologie et le champ des pathologies auto-immunes (PAR, lupus érythémateux disséminé, sclérose multiple..) ou encore neurodégénératives (Alzheimer). Mais elle étudie également l'impact de facteurs psycho-affectifs sur des processus physiologiques (hypersensibilité retardée, réponses anticorps à la vaccination, cicatrisation...). Elle fournit ainsi des données permettant d'aller au-delà de la querelle intestinale « troubles organiques versus troubles fonctionnels » et donne matière à réflexion tant aux praticiens hospitaliers (ayant

majoritairement affaire à des patients organiques) qu'aux médecins généralistes (pour qui les patients dits « fonctionnels » représentent plus de la moitié des consultations).

### 1.3.3. Les pionniers

Il est intéressant de souligner que le fondateur de la PNI, R. Ader, est un psychologue. Mais c'est sans doute justement parce qu'il n'était pas médecin ou immunologiste qu'il a pu – naïvement pour ainsi dire - remettre en question ce qui était considéré jusque là comme une certitude : l'autonomie et l'indépendance du SI à l'égard des autres systèmes. « As a psychologist » explique-t-il « I did not know there were no connections between the brain and the immune system » (Ader R.; 2000).

De fait, dès le départ, Ader n'envisage pas le fonctionnement du SI autrement que dans les interactions qu'il entretient avec le reste de l'organisme, faisant de ce dernier un système parfaitement intégré. Dès les années 1970, il étudie avec Nicolas Cohen –un immunologiste- le conditionnement chez l'animal dans la lignée des travaux de Pavlov (Ader R. et Cohen N., 1975 ; 1985). Au cours de leurs expériences, des rats étaient nourris avec de l'eau sucrée mélangée à du cyclophosphamide, une substance immunosuppressive (IS) au goût très désagréable. Leur objectif était de provoquer un dégoût pour la substance pure (= eau sucrée sans IS). Comme prévu, l'amplitude du dégoût provoqué était corrélée aux volumes d'eau sucrée ingérés. Etrangement cependant, pendant la phase de retour à la normale (sans ingestion de l'IS), les rats voyaient leur réactivité immunitaire baisser. Plus les rats consommaient d'eau sucrée, plus rapidement ils trépassaient, devenant plus sensibles aux attaques des agents pathogènes du laboratoire (Freixa i Baqué E. ; 1991). L'effet IS du cyclophosphamide semblait donc se produire même en l'absence de la substance. De manière tout à fait remarquable, le SI paraissait pouvoir être conditionné, et pour la première fois, un lien se dessinait entre psychisme et immunité. [Il faut tout de même préciser que cette possibilité de conditionnement du SI inné et spécifique avait déjà été mise en évidence dans les années 1920 par deux soviétiques : Métalnikov et Chorine dans la lignée des conditionnements pavloviens. Mais cette découverte n'avait pas généré le même intérêt de la part de la communauté scientifique (Masek K. *et al.*; 2000)].

Il restait toutefois à consolider cette hypothèse et à étudier la nature de ces liens.

Dans les années 60, Szentivanyi avait déjà mis en évidence l'influence du SNC sur le développement de la réponse immunitaire. Mais c'est en apportant les preuves de l'existence d'une innervation sympathique des tissus lymphoïdes -responsables de la fabrication et du

stockage des cellules immunitaires- que Felten montra que le chaînon manquant du lien psycho-immunitaire était le système nerveux (Glaser R. ; 2005a).

Un autre pionnier en matière d'étude du comportement sur l'immunité fut F. Rasmussen, un microbiologiste. Dans les années 1950 et 1960, Rasmussen *et al.* examinèrent les effets du stress (enfermement, chocs électriques, surpopulation...) chez des souris ayant subi des infections virales (Herpès Virus, Cox B..) : la susceptibilité aux infections paraissait déterminée par la nature et la durée du stress. Cette conclusion fut confirmée par G. Solomon, s'intéressant aux liens entre personnalité et maladies autoimmunes (Glaser R. ; 2005a).

En 1986, A. Fauci, directeur de l'institut national des maladies allergiques et infectieuses au NIH (National Institute of Health = institution gouvernementale en charge de la recherche médicale et biomédicale aux Etats-Unis) déclara « Les chercheurs savent depuis longtemps que certaines maladies du système nerveux sont médiées par le système immunitaire. Ainsi, le système immunitaire a un impact sur le système nerveux et le système nerveux un impact sur le système immunitaire ». Plus tard E. Goetzl (de l'université de San Francisco) d'affirmer à son tour : « L'idée d'un lien entre système nerveux et système immunitaire n'est pas nouvelle. Ce qui est nouveau, c'est que nous commençons à mettre en évidence les mécanismes moléculaires de ces maladies. » (Barnes D.M ; 1986).

Dans les années 1970-80, H. Besedovsky voulut à l'inverse tester l'hypothèse d'un rétro-contrôle (=feed-back) régulateur du SI sur les fonctions nerveuse, endocrine et autonome. Si l'on était en présence d'un système complètement intégré, l'exposition à un antigène et les réactions immunitaires provoquées devaient avoir des répercussions au niveau central et neuroendocrinien : c'est ce qu'il constata (Besedovsky H.O. *et al.*; 1975). Il est ainsi le premier à envisager le SI comme un « organe sensoriel ». Dans la lignée de ces recherches, E. Blalock démontra la capacité des lymphocytes à produire des neuropeptides et des hormones hypophysaires.

Il n'est pas possible de citer tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à faire avancer les connaissances dans le domaine de la PNI, mais il serait impensable de ne pas parler des travaux menés par le couple R. Glaser, virologiste, et J. Kiecolt-Glaser, psychologue. Ces Pierre et Marie Curie de la PNI s'intéressent depuis plus de vingt ans aux perturbations immunitaires engendrées par différents facteurs psycho-comportementaux et notamment au stress : stress et cicatrisation, stress et réponses à la vaccination, stress et réactivation de virus latents...

C'est une discipline très prometteuse et très diversifiée qui a vu le jour il y a maintenant près de trente ans. Par sa philosophie, la PNI s'inscrit dans la continuité de doctrines à orientations moniste et holistique. Par sa modernité et son hétérogénéité, elle permet de mieux appréhender (et élucidera un jour peut-être) les mécanismes biologiques, biochimiques et physiopathologiques qui gouvernent la relation corps - esprit.

## **Chapitre 2 : LA SCÈNE PSYCHONEUROIMMUNOLOGIQUE**

Les systèmes nerveux et endocriniens comptent parmi les systèmes les plus essentiels et les plus complexes du corps humain. Les scientifiques ne pouvaient que constater leur mutuelle complexité mais les considéraient comme largement indépendants et autonomes sur le plan biochimique et fonctionnel, avec un câblage plus important pour le système nerveux et une réactivité plus grande pour le SI. Avant de s'intéresser aux effets réciproques des systèmes entre eux, il faut d'abord comprendre comment ces derniers sont susceptibles d'interagir. Quels sont les structures et/ou organes impliqués ? Quelles sont les voies de communications empruntées ? Quelle est la nature des messagers et des récepteurs engagés ?

Ce chapitre mêle des connaissances physiologiques et neuro-anatomiques adoptées depuis longtemps par le monde médical, et des découvertes beaucoup plus récentes, fruits des recherches dans le domaine de la PNI.

### **2.1. ACTEURS PRINCIPAUX**

La PNI s'intéresse aux rétroactions positives et négatives des trois systèmes principaux de l'organisme que sont le système nerveux (SN), le système endocrinien et le système immunitaire (SI).

#### **2.1.1. Le système nerveux**

##### **2.1.1.1. Le système nerveux central**

Le système nerveux central (SNC) comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et la moelle épinière.

Sur le plan histologique, le SNC est constitué de neurones, de cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, cellules microgliales et cellules épendymaires), de capillaires sanguins et de matrice extracellulaire. Selon Mac Lean, le cerveau est composé de trois couches superposées : le cerveau reptilien, le cerveau limbique et le néocortex.

❶ Le cerveau reptilien, correspond à la structure la plus ancienne du cerveau. Il gouverne les fonctions de base de l'organisme par l'intermédiaire des centres de contrôle du tronc cérébral.

❷ Le cerveau limbique, assimilé au cerveau mammifère, correspond au cerveau émotionnel et comprend notamment l'hippocampe et l'amygdale. C'est le siège de l'affectivité, de l'émotion, de la mémoire. Constitué d'un ensemble de noyaux, l'hypothalamus, qui se développe en tant que partie du système limbique, traite et coordonne les informations en

provenance directe des organes des sens, qui lui parviennent des différentes régions du cerveau (Annexe 4). Il exerce un contrôle significatif sur les stratégies de base de survie de l'individu (reproduction, croissance, métabolisme, attaque et défense, cycles veille sommeil, mémoire) par l'intermédiaire de l'hypophyse et du SNA, et en sécrétant des hormones ou des neurotransmetteurs clés comme la dopamine, la corticolibérine (CRH), la growth hormone releasing hormone (GH-RH), la Substance P (SP), l'hormone antidiurétique (ADH), ou le Neuropeptide Y (NPY).

⑤ Le néocortex enfin est commun aux grands primates et à l'être humain. Il est divisé en zones fonctionnelles : les aires motrices, sensorielles et d'association, et constitue le lieu fondamental du traitement de l'information.

#### 2.1.1.2. Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (SNP) est constitué de nerfs s'étendant à travers tout le corps. Ces nerfs permettent la transmission des informations du SNC vers la périphérie (par le biais des voies motrices = voies efférentes), de la périphérie vers le SNC (voies sensorielles = voies afférentes) ou dans les deux sens. Au sein de ce système, le SNA, avec ses deux composantes antagonistes (SN sympathique = SNS et SN parasympathique) contrôle l'activité des muscles lisses, du muscle cardiaque et des glandes (Annexe 5).

#### 2.1.2. Le système endocrinien

Il est composé de glandes sécrétant leurs hormones directement dans la circulation sanguine. Ces glandes peuvent être localisées dans le cerveau (hypophyse) ou en périphérie, comme les glandes surrénales, les glandes thyroïdes, parathyroïdes, les îlots de Langerhans, les gonades, la glande pinéale ou le thymus.

#### 2.1.3. Le système immunitaire

##### 2.1.3.1. Immunité innée et immunité adaptative

L'immunité innée assure une première « ligne de défense » non spécifique contre les corps étrangers et détermine la nature de la réponse adaptative à mettre en place. Elle met en jeu des composants cellulaires tels que les cellules tueuses naturelles = NK (pour Natural Killer), ou les cellules phagocytaires (monocytes/ macrophages et neutrophiles) et les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (cellules dendritiques), des cascades protéolytiques (complément), et des substances humorales comme le lysozyme ou divers peptides microbiens. Si la pénétration du pathogène entraîne des lésions tissulaires ou s'il est

présent en trop grande quantité, un certain nombre de réactions sont mises en place, la plus importante étant la réponse inflammatoire

Si cette réaction inflammatoire n'est pas suffisante, l'immunité adaptative ou acquise prend le relais. Cette réponse hautement spécifique de l'antigène comprend une branche cellulaire et une branche humorale. Elle vise non seulement à éliminer le corps étranger, mais à garder son passage en mémoire, afin de réagir plus efficacement et plus rapidement s'il se manifeste à nouveau. Les lymphocytes T dit « naïfs » reconnaissent les peptides antigéniques présentés par le récepteur membranaire CMH de type II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), en présence de signaux de co-stimulation. Les lymphocytes naïfs activés secrètent de l'IL-2 ; ils se différencient alors en lymphocytes T auxiliaires, les LTh (pour LT helpers) capables d'interagir avec soit les LT cytotoxiques (CTL), soit les lymphocytes B (LB). Les lymphocytes activés se multiplient : c'est ce qu'on appelle la prolifération clonale puis acquièrent leur phénotype de cellule effectrice : LT cytotoxique ou plasmocyte à l'origine de la production des immunoglobulines.

Ce sont les cytokines qui orientent le SI vers une réponse cellulaire, de type 1, ou humorale, de type 2. Si le pathogène a une localisation intracellulaire, l'IL-12 sécrétée par les cellules dendritiques permet la différenciation des lymphocytes en cellules de type 1 (Th1). Ces Th1 produisent surtout de l'IL-2, de la lymphotoxine alpha (LT- $\alpha$ ) et de l'interféron gamma (INF- $\gamma$ ), INF- $\gamma$  qui active les fonctions effectrices cytotoxiques et donc la lyse par les LT CD8+. Si le pathogène a une localisation extracellulaire, les cellules dendritiques orientent la différenciation des lymphocytes en cellules de type 2 (Th2). Ces Th2 sécrètent essentiellement l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-10 activant la différenciation des LB en plasmocytes producteurs d'anticorps.

#### 2.1.3.2. Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes sont répartis en organes lymphoïdes primaires ou centraux (moelle osseuse et thymus) et en organes lymphoïdes secondaires ou périphériques (rate, ganglions lymphatiques et tissus associés aux muqueuses = MALT pour MucosaAssociatedLymphoidTissue)

## 2.2. LES VOIES DE COMMUNICATION

### 2.2.1. Innervation des organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes sont innervés par des terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques. La dénervation de ces organes modifie la réactivité immunitaire.

#### 2.2.1.1. Innervation sympathique

Depuis la fin des années 1960, de nombreuses études d'histofluorescence ont démontré la présence de fibres nerveuses noradrénergiques au niveau du système vasculaire et du parenchyme des organes lymphoïdes primaires (lieu de production et de maturation des cellules immunitaires) et secondaires (là où se développent les réactions immunitaires) (Williams J.M. et Felten D.L.; 1981, Felten D.L. *et al* ; 1985, 1988 ; Madden K.S. *et al.* ; 1995). Dans la rate, les contacts entre les lymphocytes et les fibres sympathiques seraient encore plus étroits qu'au niveau des jonctions neuro-musculaires (Felten D.L. *et al*; 1987). Plus récemment cette innervation a été confirmée par immunohistochimie spécifique ou par l'étude du transport transneuronal rétrograde du virus PRV (pseudorabies virus) (Cano G. *et al.*; 2001 ; Nance D. et Sanders V. ; 2007 ; Trotter R.N. *et al.*; 2007). L'innervation sympathique est régionale et spécifique. Elle concerne plutôt les zones riches en LT, en mastocytes, en macrophages et en thymocytes matures et immatures, que les zones de maturation et de développement des LB (pour revue Elenkov I.J.*et al.* ; 2000).

L'abondance de fibres noradrénergiques et leur disposition privilégiée dans des endroits particulièrement immunoréactifs suggère leur rôle d'intermédiaire entre le SN et le SI, aussi bien pour les phénomènes de coopération et d'interaction cellulaires, que pour le contrôle de la circulation lymphocytaire ou la transformation des messages nerveux en signaux chimiques régulateurs.

Il est à noter cependant que la plupart de ces études ont été menées sur des rongeurs. Il existe très peu de données chez l'homme.

#### 2.2.1.2. Innervation parasympathique

Dans les années 1980, de nombreux auteurs avancent l'hypothèse d'une innervation parasympathique des organes lymphoïdes, même si celle-ci reste largement minoritaire à l'innervation sympathique (Reilly *et al.*; 1976 ; Livnat S. *et al.*; 1985 ; Kendall M.D. *et al.*; 1988). Le système parasympathique enverrait ainsi des terminaisons nerveuses au niveau des zones riches en thymocytes de la moelle osseuse et du thymus. Plus controversée au niveau de la rate, cette innervation serait clairement démontrée au niveau du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

En 2007, D.Nance et V. Sanders ont recensé et analysé l'ensemble des articles publiés ces vingt dernières années s'intéressant aux interactions neuroatomiques entre le SNC et le SI. Ces auteurs concluent à l'absence de preuves d'une innervation parasympathique ou vagale

efférente au niveau des organes lymphoïdes, à l'exception peut être des MALTs des tractus alimentaire et respiratoire (Nance D. et Sanders V.; 2007).

Il n'en demeure pas moins que les fibres préganglionnaires efférentes du noyau dorsal du vague passent dans les ganglions situés dans les parois du cœur, des bronches et du tractus digestif ; elles parcourent ainsi l'ensemble du système réticulo-endothélial et les organes périphériques.

A l'inverse, le vague est le nerf afférent viscéral le plus volumineux : les fibres afférentes vagales -essentiellement de type C- ainsi que ceux du larynx et du pharynx, ont leurs corps cellulaires situés dans le ganglion plexiforme (« nodose ganglion »), à proximité du bulbe rachidien (medulla oblongata). Leurs extrémités distales se situent au niveau du tronc cérébral, majoritairement dans le noyau du tractus solitaire (NTS) (Goehler L.E. *et al.* ; 2000 ; Pavlov V.A. ; 2003). Ces liens neuroanatomiques rendent donc tout à fait possible la rétroaction entre le système nerveux parasymphatique et le SI, notamment on le verra par la suite, dans le contrôle de la réponse inflammatoire aiguë.

#### 2.2.1.3. Afférences sensitives

L'activité du SI peut être régulée par les voies sensitives afférentes qui comprennent les neurones somatiques et viscéraux. Elles véhiculent vers le SNC les informations en provenance des organes somatiques (peau, muscles) et viscéraux (poumons, intestins..). Les corps cellulaires des neurones sensoriels sont rassemblés dans les ganglions rachidiens et paravertébraux. Lorsque ces voies sont activées, les peptides libérés influencent localement le développement des réactions immunitaires.

Les organes lymphoïdes recevant des afférences viscerosensitives sont la rate, les ganglions lymphatiques, et le MALT (D'après l'ouvrage de J.H. Daruna « Introduction to Psychoneuroimmunology »).

Les fibres sensitives, surtout celles de la douleur, sont en relation directe avec les macrophages, les LT mais également les mastocytes (Weihe E. *et al.*; 1991). Elles peuvent être activées par des enzymes comme la tryptase, présentes au sein des mastocytes, ce qui entraîne la libération de CGRP et de SP par les fibres de type C au niveau des tissus périphériques et de la moelle épinière (Steinman L. ; 2004).

#### 2.2.1.4. Innervation peptidergique

Enfin, les organes lymphoïdes reçoivent une abondante innervation peptidergique (Deleplanque B. et Neveu P.J.; 1995; pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000). Ces neuropeptides représentent en fait un cas particulier puisqu'ils sont à la fois exprimés dans les fibres

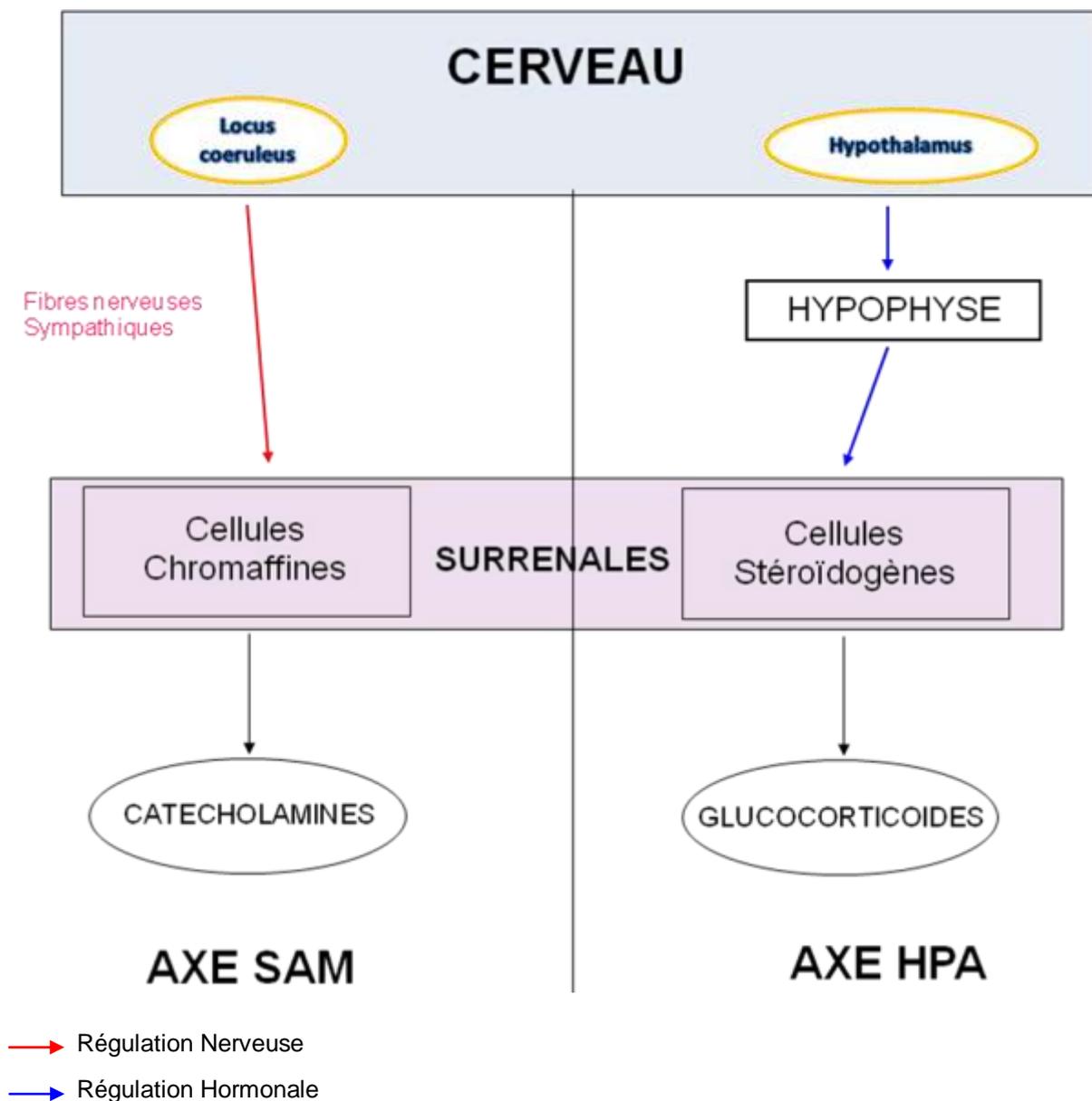
nerveuses sensorielles décrites ci-dessus, et colibérés avec les facteurs sympathiques périphériques. Au niveau du thymus et des ganglions lymphatiques par exemple, les neurones contiennent des vésicules renfermant de la NAd et du NPY, neuropeptide qui semble moduler l'activité du neurotransmetteur avec lequel il est co-libéré. Les autres peptides libérés au niveau de ces synapses sont les tachykinines (SP, Neurokinine A), le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), et le VIP (vasoactive intestinal peptide).

### 2.2.2. Axe HPA et axe SAM

Deux axes jouent un rôle stratégique dans l'étude des relations cerveau/immunité. Il s'agit de l'axe HPA (pour axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien = axe corticotrope) et de l'axe SAM (pour l'axe SNS – cellules chromaffines) (Figure 1 ci-après).

L'axe neuroendocrinien HPA, typiquement activé lors d'un stress, implique le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV), l'anté-hypophyse et les glandes surrénales. Il aboutit à la sécrétion de glucocorticoïdes (GC) par la zone corticale de la surrénale via des cascades hormonales complexes.

L'axe SAM, qui met en jeu les neurones centraux noradrénergiques du locus coeruleus, aboutit lui à la libération –sous contrôle du nerf splanchnique thoracique - des catécholamines (CA) par les cellules chromaffines de la zone médullosurrénale. 80% des cellules secrètent de l'adrénaline, 20% de la noradrénaline.



**Figure 1**  
**Axes neuroendocriniens impliqués dans les relations cerveau/immunité : l'axe HPA et l'axe SAM**

### 2.2.3. Le réseau cytokinique = « Cytokine network »

#### 2.2.3.1. Une production et des actions en périphérie...

Les cytokines sont des protéines ou des peptides solubles, agissant à des concentrations de l'ordre du nano et du picomolaire. Médiateurs de l'immunité, de l'inflammation, de la croissance cellulaire ou encore de la réparation tissulaire, ces molécules sont capables d'exercer des effets sur de nombreux types cellulaires : LB, LT, CPA, NK, cellules graisseuses, cellules de la peau, myoblastes.. Les cytokines sont souvent divisées en cytokines

pro-inflammatoires (IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  ..) et en cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ..)

#### 2.2.3.2. ...mais également au niveau du SNC

Grâce à des techniques d'hybridation *in situ*, d'immunocytochimie et d'étude de liaison par radioligands, de nombreux récepteurs aux cytokines ont été identifiés au niveau du cerveau, principalement au niveau de l'hypothalamus et de structures cérébrales directement connectées à l'hypothalamus, comme l'hippocampe ou l'hypophyse (Annexes 6 et 7) (Haas H.S. et Schauenstein K; 1997).

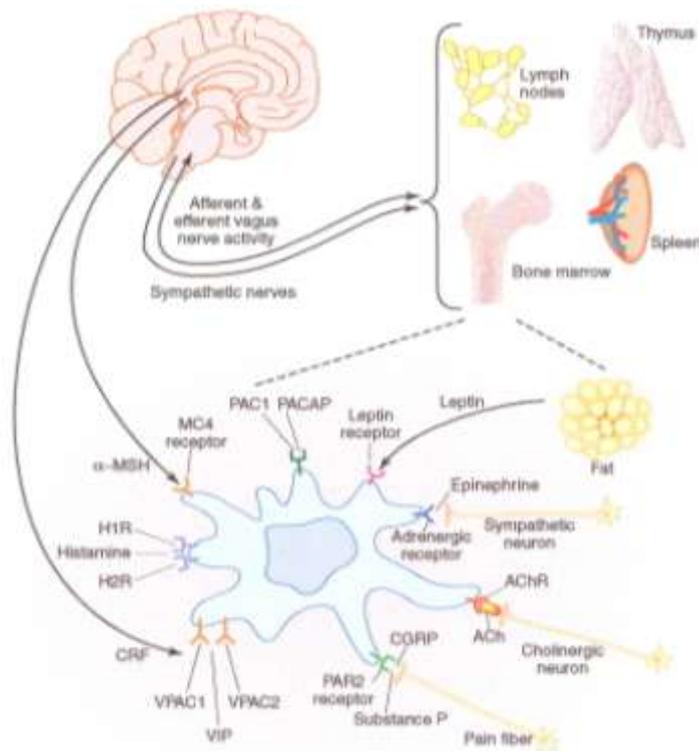
La présence de cytokines inflammatoires dans le cerveau était initialement attribuée à une production exclusive par les cellules myélo-monocytaires infiltrantes. On sait aujourd'hui que les cellules cérébrales, comme les cellules de la peau, peuvent produire des cytokines, en particulier les cellules microgliales, les astrocytes, les neurones et les cellules de l'endothélium vasculaire (il n'est pas inutile de rappeler à ce niveau que le cerveau et la peau partagent la même origine embryologique) (Rothwell N.J. *et al.*; 1996 ; Goncharova L.B. et Tarakanov A.O.; 2007). C'est ainsi que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  sont exprimées de façon constitutive, ce qui n'est pas le cas de l'INF- $\gamma$ .

Les mécanismes induisant l'expression de ces cytokines au niveau central sont encore largement inconnus ; mais il semble que ces substances soient produites suite à des traumatismes importants du SNC : inflammation, ischémie, présence de neurotoxines, infection ou traumatisme crânien.

### 2.3. L'UTILISATION D'UN LANGAGE ET DE RÉCEPTEURS COMMUNS

E. Blalock apparaît comme un précurseur de la PNI lorsqu'il se pose la question suivante : existe-t-il une communauté de signaux, de récepteurs et de fonctions entre les systèmes neuro-endocriniens et le SI, qui pourrait donner un fondement biochimique logique aux interactions entre ces derniers ? (Blalock E.; 1985a)

L'ensemble des travaux réalisés depuis ces trois dernières décennies a largement confirmé cette géniale intuition (Figure 2).



**Figure 2**  
**Multiplicité des récepteurs exprimés par les cellules immunitaires**  
*(Tiré de Steinman L. ; 2004)*

### 2.3.1. Neurotransmetteurs classiques

Tous les leucocytes possèdent des récepteurs  $\beta$ -adrenergiques, à l'exception des lymphocytes de type Th2 (Sanders V.M. *et al.*; 1997 ; pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000).

La densité de ces récepteurs dépend :

- Du type cellulaire : on peut ainsi classer dans l'ordre décroissant du nombre de récepteurs  $\beta$  les leucocytes suivants : NK > monocytes CD 14+ > LT cytotoxiques +/- LB > LTh (Maisel A.S. *et al.*; 1990).
- De l'état de la cellule (activée ou pas)
- Du stade de développement de la cellule : par exemple chez la souris, le nombre de récepteurs  $\beta_2$  est supérieur au stade de cellule T mature qu'au stade immature (Radojic T. *et al.*; 1991)
- De divers facteurs environnementaux (taux de cytokines, hormones, neurotransmetteurs...)

Les cellules de la réponse innée et les thymocytes expriment principalement des récepteurs de type  $\beta_2$ , mais peuvent aussi exprimer d'autres sous-types ( $\alpha_1$  ou  $\alpha_2$ ) (Yukawa T. *et al.* ; 1990 ; Kavelaars A.; 2002). Tandis qu'il apparaît que les NK, LB et LT (à l'exception des Th2)

expriment quasi-exclusivement des récepteurs de type  $\beta_2$  (pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000; Nance D. et Sanders V. ; 2007).

La stimulation des récepteurs  $\beta_2$  augmente les taux d'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPC) intracellulaire et active la protéine kinase A (PKA). D'autres cascades de signalisation peuvent être activées telle que celle de la MAP-kinase (Nance D. et Sanders V.; 2007).

Il n'existe cependant pas de corrélation entre le nombre de récepteurs et les taux d'AMPC intracellulaire. Les réponses AMPC dépendent en effet de l'affinité du récepteur pour son ligand. En ce sens, les cellules NK, les LT cytotoxiques et les monocytes sont très sensibles à des stimulations  $\beta$ -adrenergiques. Tandis que les LTh1 ou les LB présentent une réactivité moindre (Maisel A.S. *et al.* ; 1989 ; Knudsen J.H. *et al.* ; 1995).

Cette diversité au niveau du nombre de récepteurs exprimés et du degré d'affinité expliquera par la suite les variabilités de réponse à des stimulations catécholaminergiques.

Les LT et les macrophages humains et murins expriment des récepteurs à l'acétylcholine de type nicotinique et muscarinique (Kawashima K. et Fujii T. ; 2000 ; Tracey K.J., 2002). Tous les lymphocytes expriment également des récepteurs sérotoninergiques (5-HT1A), dopaminergiques de type D3, D4, et D5 (Nagai Y. *et al.* ; 1993, Bondy *et al.* ; 1996) et histaminergiques, de type H1 (LTh1) ou H2 (LTh2) (Jutel M. *et al.* ; 2001).

Il est enfin important de noter que les cellules immunitaires sont capables de synthétiser ces neurotransmetteurs. Du coup, comme c'est le cas pour les hormones, il est possible qu'existent des interactions autocrines et paracrines indépendantes de l'activité nerveuse.

### 2.3.2. Hormones et neuropeptides

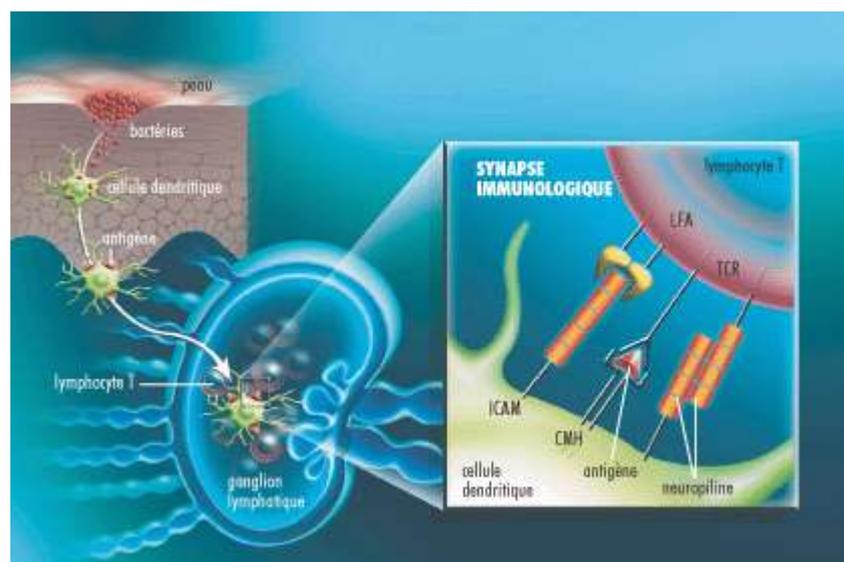
Sous l'influence de divers stimuli (agents bactériens –lipopolysaccharide : LPS- ou viraux-virus de la maladie de Newcastle (NDV), facteurs hormonaux ou mitogéniques-Concanavaleine A (Con A), les cellules du SI sont capables de synthétiser *in vitro* de très nombreuses analogues d'hormones, hormones pour lesquelles elles expriment par ailleurs des récepteurs membranaires ou intra-cellulaires : CRH, hormone de croissance = GH (pour Growth Hormone), gonadolibérine (LHRH), thyrotropin-releasing hormone (TRH), thyrostimuline (TSH), prolactine, glucocorticoïdes (GC)... (Carr D.J.; 1992 ; Reichlin S.; 1993 ; Binder G. *et al.*; 1994 ; Wilder R.L. ; 1995 ; Weigent D.A. *et al.*; 1997). Dès 1989, l'équipe de Blalock démontre que l'ACTH et les endorphines -par exemple- partagent les mêmes propriétés que leurs consœurs sécrétées par l'hypophyse en terme d'activité

biologique, d'antigénicité, de poids moléculaire et de temps de rétention sur colonne CLHP (Blalock J.E. *et al* ; 1989). Les taux de ces hormones « immunitaires » sont probablement trop faibles pour exercer des effets endocrines à distance, mais sont suffisants pour avoir une influence sur le mode paracrine ou autocrine. Enfin, les cellules lymphoïdes circulantes synthétisent, stockent ou expriment des récepteurs à divers neuropeptides -parmi lesquels le VIP, la SP, le CGRP et le NPY-, à la morphine et aux enképhalines (Wybran J. *et al.*; 1979) ainsi que des canaux ioniques modulant les mouvements transmembranaires de calcium, sodium et potassium (Pour revue : Steinman L. ; 2004).

## 2.4. AUTRES RESSEMBLANCES STRUCTURALES ET APPROCHES D'ETUDES COMMUNES DES SN/SI

### 2.4.1. La notion de « synapse immunologique »

On sait depuis plus d'un siècle que les cellules nerveuses fonctionnent par l'intermédiaire de synapses. En fait, le mot « synapse » signifie juste contact. C'est dans cette idée que le concept de « synapse immunologique » est aujourd'hui utilisé pour décrire la jonction spécialisée entre deux cellules du système immunitaire : LT et CPA. Mais « il semblerait que les similitudes dépassent le seul champ sémantique ». En effet, des chercheurs ont retrouvé au niveau de la zone de contact entre LT et cellules dendritiques des molécules comme l'agrine, que l'on pensait spécifique des jonctions neuromusculaires, ou la neuropiline-1, classée jusque là comme une molécule exclusivement neuronale (Figure 3) (article Information Presse INSERM : La neuropiline ouvre la voie des « synapses immunologiques »)



**Figure 3**

**Présentation d'une « synapse immunologique »**

(Tirée de l'article de Blond O. « Les synapses jouent sur deux tableaux »)

Par ailleurs, il est possible que les synapses des cellules du cerveau subissent les conséquences des réactions immunitaires qui s'y produisent.

#### 2.4.2. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

On connaît l'importance du CMH dans la présentation des antigènes aux effecteurs cellulaires. Il se pourrait que ces molécules, exprimées par les cellules gliales du cerveau, soient également indispensables au développement du système nerveux. Sans elles les neurones ne sauraient pas à quels autres neurones se connecter pour effectuer leur « câblage » (Goddard C.A. *et al.*; 2007).

#### 2.4.3. Les mêmes méthodes pour étudier les cellules du cerveau et de l'immunité

De nombreuses méthodes conçues initialement pour étudier un seul système sont à présent exploitées pour les deux, ou pour en explorer les interactions. Premier exemple : l'imagerie cellulaire et moléculaire : utilisée d'abord dans la recherche immunologique liée au cancer, elle trouve des applications en neuroimmunologie où elle permet de visualiser des cellules immunitaires et nerveuses, ainsi que leurs interactions. Autre exemple : l'électrophysiologie : les chercheurs en neurosciences l'utilisent depuis longtemps pour étudier la façon dont les pompes et les canaux permettent aux substances biologiques d'entrer et de sortir des cellules nerveuses. Aujourd'hui, les immunologistes s'en servent pour comprendre la dynamique des cellules immunitaires.

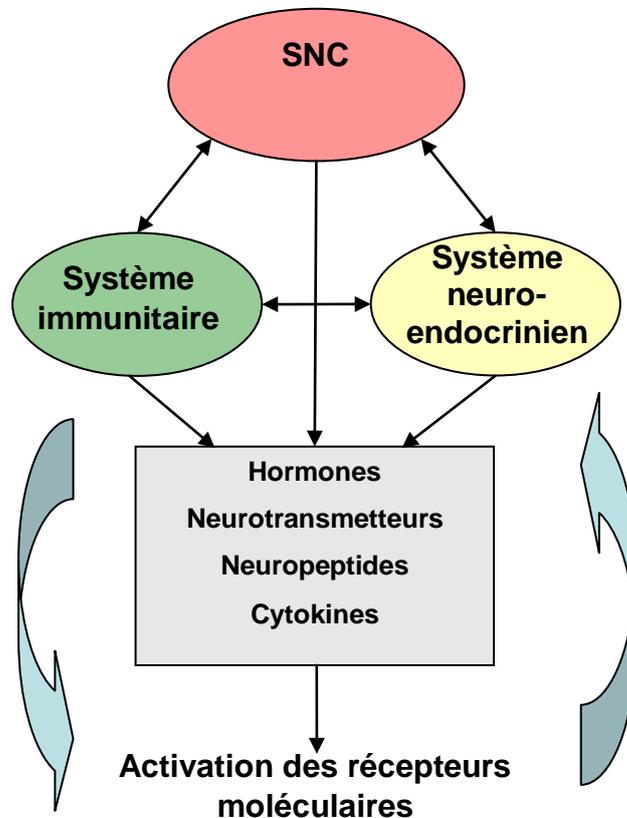
### 2.5. LES BASES D'UNE COMMUNICATION BIDIRECTIONNELLE

L'extraordinaire diversité des récepteurs exprimés à la surface des cellules immunitaires et leur propre capacité à synthétiser des molécules -que l'on pensait exclusivement produites par le SN et les glandes endocrines-, de même que les similarités structurales et fonctionnelles des systèmes impliqués, sous-tendent les complexes interactions en jeu dans le domaine de la neuroimmunomodulation.

Prenons 2 systèmes A et B. Une communication efficace peut s'établir entre A et B sous deux conditions. D'abord l'utilisation d'un vocabulaire de base partagé, compréhensible par l'ensemble des constituants des deux systèmes. Ensuite, l'établissement d'un échange interactif *via* l'emprunt de canaux spécifiques véhiculant le message.

En transposant cette définition d'un système de communication à l'organisme, on comprend aisément qu'un dialogue puisse s'établir entre le SN et le SI. Comme l'illustre la Figure 4 ci-

après, l'existence d'un langage biochimique commun et de liens neurophysiologiques stables rendent possible ces échanges dynamiques et réciproques ainsi que l'idée d'une interpénétration de systèmes jusque là considérés comme autonomes et indépendants.



**Figure 4**

**La communication qui s'engage entre les systèmes nerveux, endocriniens et immunitaires est une communication bi-directionnelle**, basée sur une communauté de récepteurs et de messagers (*D'après Haddad J.J. et al.; 2002*)

On peut se demander, compte tenu des similarités fonctionnelles, biochimiques, cellulaires et structurales observées, pourquoi neurosciences et immunologie ont évolué de façon parallèle et ont mis tant d'années à converger vers une discipline qui pourrait se trouver être la PNI. Sans doute parce que la mise en commun de savoirs passe par la remise en question de concepts établis, ou de faits considérés comme immuables...

Les couleurs de base sont sur la palette. Il reste maintenant à esquisser la toile qui permettra d'appréhender les influences d'un système sur un autre et de mieux comprendre comment des variations de l'un entraîneront irrémédiablement des conséquences sur le fonctionnement de l'autre.

## **Chapitre 3 : LA RÉGULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE PAR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

Les traumatismes aigus du SNC (accidents vasculaires cérébraux, lésions de la moelle épinière, traumatismes crâniens) entraînent un état d'immunodépression spécifique appelé CIDS (pour CNS injury-induced immunodepression). Ce CIDS favorise le développement d'infections localisées ou généralisées (pneumonies, infections urinaires, pancréatites, septicémies..) pouvant parfois mettre en péril le pronostic vital. 50 % des patients atteints de lésions médullaires succombent par exemple des suites d'une pneumonie ou d'une septicémie. (Meisel C. *et al.*; 2005). Certes, le contexte hospitalier, le risque d'infection nosocomiale, l'utilisation de méthodes mécaniques invasives (ventilation ou respiration assistée) et la prescription de médicaments immunosuppresseurs ne sont pas des facteurs causaux à négliger. Mais la Médecine s'intéresse de plus en plus aux phénomènes de régulation neuro-immunitaire ; et elle pourrait trouver dans le CIDS un modèle intéressant pour l'étude des interactions entre le cerveau et le SI dans des conditions physiopathologiques. Comment des lésions/affections au niveau central affaiblissent-elles les réponses immunitaires en périphérie et augmentent-elles la susceptibilité aux infections ? Et de manière plus générale : quels sont les effets de la régulation nerveuse et neuroendocrinienne sur l'immunité ?

### **3.1. RÉGULATION NERVEUSE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Les CA, neurotransmetteurs et neuropeptides libérés au niveau des nerfs périphériques présentent trois types de cible au niveau des cellules du SI :

1. Le stroma lymphoïde (épithélium, fibroblastes) et les cellules accessoires (CPA...)
2. Le système vasculaire (en particulier les muscles lisses des artérioles et des vaisseaux lymphatiques, et les cellules endothéliales)
3. Les effecteurs cellulaires (monocytes et lymphocytes)

Cette innervation suggère un contrôle nerveux des différentes phases de la réponse immunitaire, depuis l'induction jusqu'à la phase effectrice et l'inactivation (Downing J.E.G. et Miyan J.A.; 2000).

#### **3.1.1. Régulation Sympathique : Adrénaline/Noradrénaline**

On l'a décrit dans le chapitre précédent : le SNS peut agir sur le SI par l'intermédiaire des neurones postganglionnaires catécholaminergiques, soit directement via les fibres nerveuses

sympathiques innervant les organes lymphoïdes, soit indirectement via le système sympatho-surrénalien-cellules chromaffines (axe SAM).

#### 3.1.1.1. Action sur les processus de prolifération et de circulation leucocytaire

Une stimulation sympathique entraîne une redistribution spatiale des leucocytes, selon une cinétique en deux phases ; d'abord une rapide mobilisation des lymphocytes (<30 min), en les faisant sortir de lieux de stockage comme la rate, le thymus ou les poumons, suivie dans les 2 à 4H par une augmentation des polynucléaires et une relative lymphopénie (Benschop R.J. *et al.*; 1996). Au niveau du compartiment sanguin, cette redistribution spatiale affecte particulièrement les cellules NK et les polynucléaires, beaucoup moins les LT et pas du tout les LB (pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000).

Les CA inhibent la prolifération mitogénique des LT, particulièrement celle des lymphocytes cytotoxiques, qui expriment plus de récepteurs  $\beta 2$  que les LTh (Hadden J.W. *et al.*; 1970 ; Chambers D.A. *et al.*; 1993). L'activation du récepteur  $\beta 2$  conduit à l'augmentation des taux d'AMPC intracellulaire, second messager qui inhibe la sécrétion d'IL-2 (important facteur de co-stimulation pour la prolifération des LT) (Carlson S.L. *et al.*; 1989 ; Bartik M.M. *et al.*; 1993).

#### 3.1.1.2. Régulation de l'immunité innée

Lors d'un stress, les CA sont capables de moduler l'activité antimicrobienne et d'inhiber les capacités de présentation de l'antigène des CPA (cellules dendritiques et macrophages) en diminuant l'expression des molécules de CMH II (Hosoi *et al.*, 1998; Zwilling *et al.*, 1990).

Le SNS joue un rôle ambigu dans la régulation de l'inflammation. Son action dépend du compartiment étudié (peau, muqueuse pulmonaire, compartiment sanguin...), du type de récepteur ( $\beta 2$  ou  $\alpha 2$ ), du type de cytokine, ou du type cellulaire (Pavlov V.A. *et al.*; 2003). Globalement cependant, l'activation du SNS exerce *in vivo* une puissante activité anti-inflammatoire sur le SI inné, notamment à cause de son effet inhibiteur sur la production de TNF- $\alpha$  par les CPA (Mac Neil B.J. *et al.*; 1997 ; Meltzer J.C. *et al.*; 2004 ; Nance D. et Sanders V. ; 2007).

Le mode d'action et les effets des CA sur les macrophages ou les cellules dendritiques reste encore mal compris. En fonction de l'état d'activation et/ou de différenciation du macrophage, de l'expression de récepteurs  $\alpha 2$  et de la présence de médiateurs locaux comme l'histamine ou la SP, les CA pourraient soit stimuler soit inhiber l'activité des macrophages (Annexe 8) (pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000).

Les cellules les plus touchées par une stimulation sympathique sont les cellules NK. L'administration d'adrénaline ou d'agonistes  $\beta_2$  inhibe l'activité de ces cellules *in vitro* en agissant à de multiples niveaux (modification de la liaison des cellules NK à leur cible, blocage de la sécrétion des cytokines nécessaires à leur différenciation et à leur maturation comme l'IL-12 et l'INF- $\gamma$ ...) (pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000 ; Gan X. *et al.* ; 2002). Enfin, les CA inhibent la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles ainsi que la libération d'enzymes lysosomales ou d'anions superoxyde (Zurier R.B. *et al.*; 1974 ; pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000).

### 3.1.1.3. Régulation de l'immunité adaptative

#### - Action sur la balance Th1/Th2....

Les résultats concernant l'activité des CA sur la balance Th1/Th2 sont assez controversés ; ils dépendent du moment auquel les lymphocytes sont exposés (effets stimulants lors de la phase d'initiation ; effets inhibiteurs au moment de la phase effectrice) et du stade de développement (effet pro-Th2 sur les LT naïfs versus pas d'effet ou effet pro-Th1 sur les LT mémoire) (Ramer-Quinn *et al.*, 1997; Ramer-Quinn *et al.*, 2000).

Globalement cependant, les CA inhibent les lymphocytes auxiliaires de type 1. Ces lymphocytes possèdent en effet des récepteurs  $\beta_2$ , et leur exposition *in vitro* à un agoniste de ce récepteur inhibe la production d'IL-2 et INF- $\gamma$ . En amont, les CA inhibent la production d'IL-12, de TNF- $\alpha$  = cytokines de type 1, et augmentent la production d'IL-10 et d'IL-6 = cytokines de type 2 par les CPA et les macrophages (pour revue Elenkov I.J. *et al.*; 2000 ; Sanders V.M. et Straub R.H., 2002 ; Meisel C. *et al.*; 2005). En revanche, la production des cytokines par les lymphocytes Th2, dépourvus eux du récepteur  $\beta_2$ , n'est pas altérée, voire indirectement favorisée (Ramer-Quinn *et al.*, 1997).

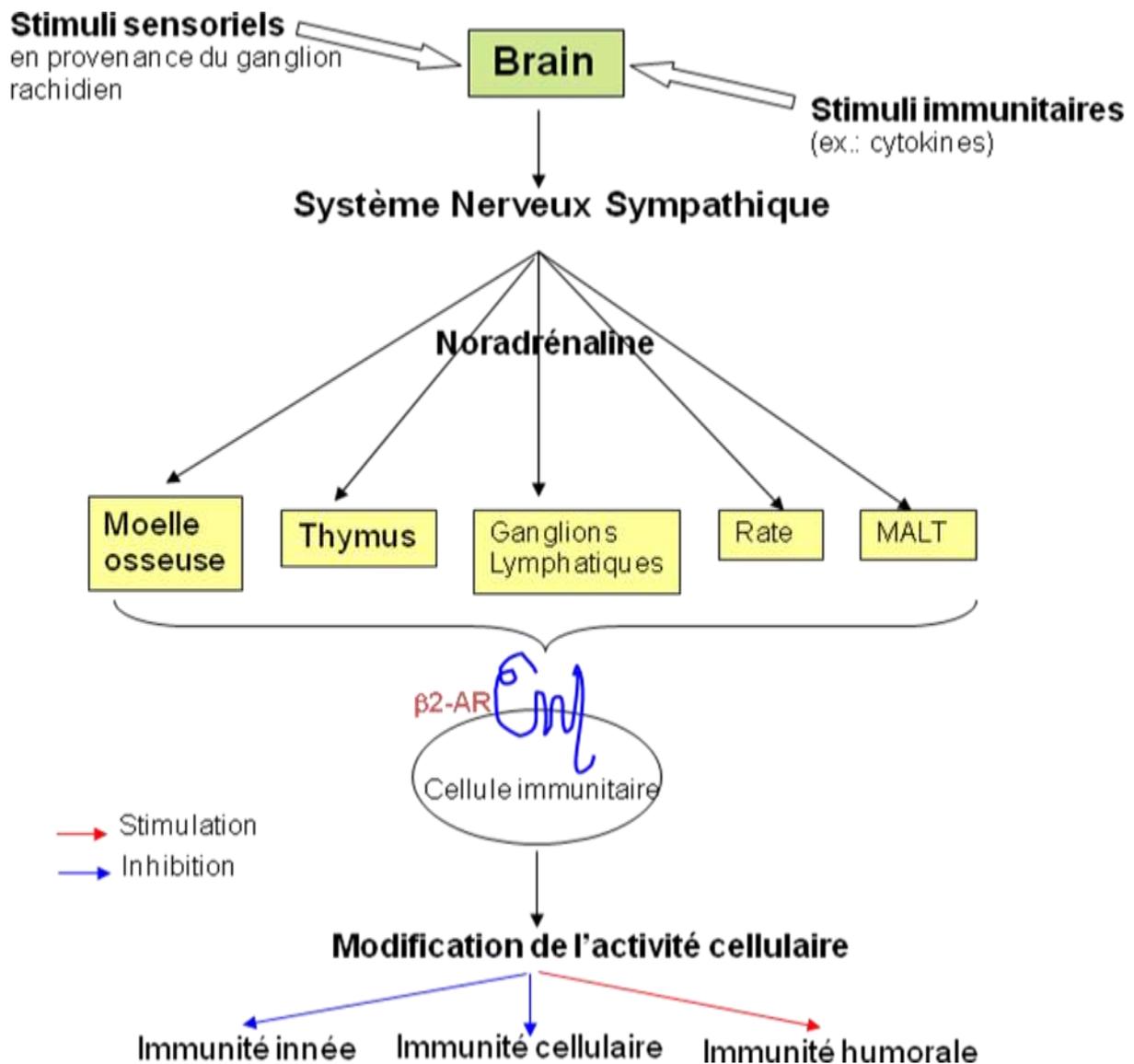
#### - ...et conséquences sur les réponses cellulaires et humorales

Les fonctions Th1 sont favorables au développement d'une réponse de type cellulaire ; les fonctions Th2 orientent elles vers une réponse à médiation humorale. Les CA auraient donc une action globalement inhibitrice sur le développement d'une réponse immunitaire de type cellulaire (Annexe 9).

La majorité des études tend à démontrer l'influence positive de la NAd sur le développement de la réponse humorale *in vivo* (Nance D. et Sanders V.; 2007). Plus spécifiquement, les CA augmenteraient la production des IgE. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore clairement identifiés, mais il apparaît qu'en plus de l'orientation des CA vers une réponse de

type Th2, les cascades intracellulaires déclenchées soient capables de moduler le niveau d'expression des gènes codant pour la production des cytokines et des anticorps.

La Figure 5 résume schématiquement le mode d'action du SNS sur l'activité du SI, via l'innervation des organes lymphoïdes, et les cascades de transduction du signal ligand = NAd/ récepteur =  $\beta$ 2-adrénorecepteur



**Figure 5**  
**Effets de la NAd sur l'immunité innée et spécifique**  
*(D'après Nance D. et Sanders V. ; 2007)*

### 3.1.2. Régulation dopaminergique

Le rôle immunomodulateur de la dopamine reste encore mal élucidé. Il apparaît cependant que ce neuromédiateur intervient dans la réponse humorale, la prolifération des LT et la production des cytokines (Pierpaoli W. et Maestroni G.J.;1978; Hasko G. *et al.*; 1996).

L'administration *in vivo* de dopamine chez la souris augmente les réponses prolifératives et diminue le nombre de cellules spléniques produisant de l'INF- $\gamma$  (Carr L. *et al.*; 2003). D'un autre côté, des concentrations physiologiques élevées en dopamine inhibent de façon significative la prolifération et la cytotoxicité des cellules CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> *in vitro* (Saha B. *et al.*; 2001).

Enfin, ce neurotransmetteur semble moduler l'activité de la NAd : dopamine et NAd agissent de concert en activant les lymphocytes et en augmentant la production des cytokines de type 1 et 2, alors que la NAd seule inhibe la production des cytokines Th1 (Torres K.C.L. *et al.*; 2005).

### 3.1.3. Régulation peptidergique

Les effets des peptides gastrointestinaux (à la fois messagers nerveux et hormonaux) sont multiples et variés (Steiman L. ; 2004 ; Wrona D. ; 2006). Tous peuvent modifier *in vitro* le chimiotactisme, la phagocytose et la dégranulation des mastocytes (Deleplanque B. et coll. ; 1995).

La SP semble avoir un effet globalement immunostimulant, en particulier sur les réponses inflammatoires (elle favorise la synthèse de médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes ainsi que la production des cytokines inflammatoires : IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ ). Les enképhalines, les endorphines et la neurotensine stimulent elles aussi les réponses immunitaires en augmentant la prolifération mitogénique des cellules T, même si l'effet serait dose-dépendant (O'Dorisio M.S. *et al.*; 1985). Le CGRP, la somatostatine et le VIP (par l'intermédiaire de ses récepteurs VPAC1 et VPAC2) ont des effets plutôt immunosuppresseurs : le CGRP et la somatostatine par diminution de la prolifération lymphocytaire ; le VIP par blocage des réactions d'hypersensibilité retardée et inhibition de l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Le NPY a quant à lui des effets antagonistes, à la fois immunostimulants (il favorise la prolifération lymphocytaire) et immunosuppresseurs (il inhibe l'activité NK) (Nair M.P. *et al.* ; 1993). Pour terminer, le facteur de croissance nerveuse (Nerve Growth Factor = NGF) favorise les échanges entre les neurones, les cellules gliales et les cellules immunitaires, et facilite la migration des monocytes/macrophages à travers l'endothélium vasculaire (Arck P.C. *et al.*; 2006).

Les neuropeptides peuvent donc être classés de la façon suivante selon leur activité *in vitro* sur la réponse immunitaire :

Action Immunostimulante	Action Immunosuppressive
Substance P	CGRP
$\beta$ endorphine/ Met enképhaline/ Neurotensine	VIP
NGF	Somatostatine
NPY	NPY

**Tableau 1**  
**Actions des neuropeptides sur l'immunité**

*In vivo*, certaines observations permettent de mettre en évidence l'implication de ces neuropeptides dans les phénomènes immunitaires. Par exemple, les concentrations intestinales en VIP sont augmentées au cours des poussées de la maladie de Crohn ; dans l'arthrite inflammatoire, les articulations les plus atteintes présentent de fortes densités de terminaisons nerveuses sensorielles riches en SP.

#### 3.1.4. Régulation cholinergique

L'acétylcholine module différentes étapes de la réponse immunitaire via la voie efférente du nerf vague et joue un rôle particulièrement critique dans le contrôle de la réponse inflammatoire (Kawashima K. et Fujii T. ; 2003 ; Pavlov V.A. ; 2003-2004 ; Czura C.J. et Tracey K.J.; 2005). Découverte seulement en 2000, cette voie est appelée « voie cholinergique anti-inflammatoire ».

Dans les modèles animaux d'arthrite, le gonflement de la patte induit par injection de caragghenine (agent chimique inflammatoire) peut être supprimé par stimulation du nerf vagal (Tracey K.J, 2002). La stimulation de ce nerf permet également d'inhiber le « syndrome de choc systémique » induit par l'injection d'endotoxines (Tracey K.J., 2002 ; Borovikova L.V. *et al.* ; 2000).

L'activation des récepteurs nicotiques, exprimés à la surface des macrophages, inhibe la sécrétion d'IL-1, d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  (Borovikova L.V. *et al.* ; 2000 ; Pavlov M.A. ; 2003).

Enfin, l'activité cytolytique des CTL est inhibée par l'acétylcholinestérase, ce qui suggère le rôle de ce neurotransmetteur dans la mise en place de la réponse cellulaire cytotoxique (Zimring J.C. *et al.* ; 2005).

#### 3.1.5. Régulation histaminergique et sérotoninergique

L'histamine produite par les mastocytes a un rôle majeur dans la régulation des réactions auto-immunes. Elle agit sur les vaisseaux sanguins où elle entraîne une vasodilatation ainsi

que sur les bronches où elle est source de bronchoconstriction. Ce neurotransmetteur module également la production des cytokines de type Th 1 et Th2.

Le blocage des récepteurs histaminergiques de type 1 peut empêcher le développement des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme l'encéphalite auto-immune expérimentale, modèle animal de la sclérose multiple (Steinman L. ; 2004).

La sérotonine régule la synthèse d'INF- $\gamma$  par les cellules NK et stimule la production d'IL-16 (facteur chimiotactique) par les LT. L'administration systémique de sérotonine ou de son précurseur diminue quant à elle les réponses anticorps (Deleplanque B. et coll. ; 1995).

### **3.2. RÉGULATION NEUROENDOCRINE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Les hormones secrétées au niveau des différentes glandes endocrines exercent de puissants effets sur le SI.

Pour décrire la régulation neuroendocrine de l'immunité, le propos sera focalisé sur les effets des principales hormones intervenant dans l'axe HPA : CRH, ACTH et GC (Annexe 10). Les effets des autres hormones seront eux présentés de manière plus synthétique sous forme d'un tableau récapitulatif.

#### **3.2.1. Régulation du SI par les hormones de l'axe HPA**

##### **3.2.1.1. Action de la CRH**

L'action de la CRH sur le SI est encore mal connue. Différentes études ont montré que cette hormone pouvait avoir des effets immunostimulants ou immunosuppresseurs. La CRH peut passer dans la circulation via les vaisseaux porto-caves hypothalamo-hypophysaires. Seulement les concentrations plasmatiques relevées sont trop faibles pour expliquer une action directe de cette hormone sur les cellules immunitaires. Une action indirecte a donc du être envisagée. Les lymphocytes et les macrophages peuvent être stimulés *in vitro* par la CRH hypothalamique: cette activation semble liée au fait que la CRH puisse 1) induire la sécrétion de dérivés de la proopiomélanocortine (POMC) (ACTH,  $\beta$ -endorphine) par les leucocytes et 2) stimuler la libération de cytokines (comme IL-1, IL-6, le TNF- $\alpha$ ) par les monocytes, qui favorisent à leur tour la sécrétion des dérivés de la POMC par les lymphocytes. Un leucocyte est donc capable de fonctionner localement comme une mini usine HPA.

Si les concentrations en ACTH ou en  $\beta$ -endorphine produites par les cellules immunitaires sont trop faibles pour exercer des actions à distance, la plupart des effets directs de ces

hormones sur l'immunité semble avoir pour origine cette production en périphérie (D'après l'ouvrage de J.H. Daruna «Introduction to Psychoneuroimmunology »).

#### 3.2.1.2. Action de l'ACTH et des autres dérivés de la POMC

L'ACTH et la  $\beta$ -endorphine agissent directement sur le SI en se fixant sur les récepteurs exprimés à la surface des LB et LT. Si ces hormones exercent des effets plutôt inhibiteurs ou plutôt stimulants : les avis divergent. Par exemple, l'ACTH stimule l'activité des macrophages et active la différenciation des LB (Alvarez-Mon A. *et al.*; 1985) ; d'un autre côté, elle inhibe l'activité des LT et la production de cytokines (notamment l'INF- $\gamma$ ) (Johnson H.M. *et al.*; 1982). Les effets immunosuppresseurs observés pourraient en partie s'expliquer par le clivage du peptide  $\alpha$ -MSH (peptide immunosuppresseur) par des enzymes protéolytiques présentes dans les cellules immunitaires (Smith E.M. *et al.*; 1992a)

La  $\beta$ -endorphine inhibe quant à elle l'activité des macrophages et des lymphocytes B et T (Maule A.G. et Vanderkooi S.P.; 1999).

#### 3.2.1.3. Action des glucocorticoïdes

Les GC exercent de puissants effets anti-inflammatoires ; l'organisme synthétise en effet ces hormones pour éviter, lors d'un stress notamment, un emballement du SI susceptible d'entraîner l'apparition de maladies auto-immunes, de phénomènes inflammatoires et de lésions tissulaires (Munck A. *et al.* ; 1984 ; Webster J. *et al.*; 2002). Ils inhibent ainsi la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les LT, ainsi que celle de médiateurs de l'inflammation, comme les leucotriènes, les prostaglandines, l'histamine ou le NO. Ils modifient la répartition des cellules immunitaires, diminuent le nombre d'éosinophiles, de basophiles et de mastocytes circulants ainsi que la migration et le recrutement de ces cellules au site de l'inflammation. Enfin, les GC inhibent la prolifération des LT, suppriment l'activité cytotoxique des cellules NK, modifient les capacités de présentation de l'antigène des macrophages et des monocytes aux lymphocytes et diminuent leur activité bactéricide.

A l'inverse, les GC favorisent le développement des réponses humorales (Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K.; 2005 ; Arck P.C. *et al.*; 2006).

Les GC perturbent les fonctions immunitaires en inhibant la synthèse de protéines clé (cytokines entre autres) ou en supprimant la transcription de gènes d'interleukines. Mais ces hormones peuvent également stimuler la transcription de gènes ayant des effets immunosuppresseurs (Scheiman R.I. *et al.* ; 1995), ou augmenter le nombre des récepteurs  $\beta$ -

adrénergiques exprimés à la surface des cellules lymphoïdes, ce qui potentialise l'action des CA et des agonistes  $\beta$ -adrénergiques.

Les effets des GC sur le SI dépendent avant tout des doses auxquelles on s'intéresse : des doses physiologiques telles que celles observées lors de stress psychologiques ou physiques (de l'ordre de 350 nmol/l à 950 nmol/l) se contentent de moduler la transcription et l'expression des gènes de l'inflammation et exerceraient même *in vitro* une influence facilitatrice sur certaines fonctions immunes, tandis que des doses pharmacologiques suppriment totalement les réponses inflammatoires (Wilder R.L. ; 1995).

### 3.2.2. Régulation du SI par les autres hormones

Pour simplifier le propos, le tableau ci-dessous présente les effets des autres principales hormones sur les cellules immunitaires. Sont indiquées à titre de rappel les localisations des récepteurs sur les différents types cellulaires. Une grande partie de ces informations résulte de la compilation des données de l'article de R. Glaser et J. K. Kiecolt-Glaser paru dans Nature en 2005 et de l'ouvrage « Introduction to Psychoneuroimmunology » de J.H.Daruna.

<b>Type d'hormones</b>	<b>Expression de récepteurs au niveau des cellules immunitaires</b>	<b>Action sur le SI</b>
<b>GH</b>	LB, LT, NK, monocytes et macrophages	Favorise la prolifération lymphocytaire et la cytotoxicité des cellules CD8+ et des cellules NK ; stimule la maturation des polynucléaires et la production d'anions superoxyde par les macrophages ; augmente la production des anticorps <b>Effet immunostimulant sur le SI</b>

<b>Prolactine</b>	LB, LT, NK, monocytes et macrophages	Stimule l'expansion des clones de cellules lymphoïdes ; peut agir <i>in vitro</i> comme un co-mitogène pour les cellules NK et les macrophages ; nécessaire à l'expression du récepteur à l'IL-2, la prolactine stimule la production d'INF $\gamma$ par les leucocytes mononucléaires ; favorise les réponses de type Th1 et donc l'immunité cellulaire <b>Effet immunostimulant sur le SI</b>
<b>TRH, TSH et hormones thyroïdiennes (T3 et T4)</b>	T3 : lymphocytes et thymus	Exercent une action directe sur les cellules immunitaires ou indirecte via l'axe HPA (activation de cet axe en cas d'hyperthyroïdie) (Marques-Deak A. <i>et al.</i> ; 2005). Des taux physiologiques de l'hormone T3 maintiennent les ratios « normaux » Th/T CD8+ ainsi que l'activité des cellules NK; des taux anormalement élevés en T3/T4 inhibent l'activation des LT. <b>Effet globalement immunostimulant</b>
<b>AVP</b>	LT	Effets peu documentés. L'AVP renforce l'action de la CRH et contribue donc à la modulation du SI via l'axe HPA. Elle favorise d'autre part les réponses à médiation cellulaire en augmentant la production d'INF- $\gamma$ par les LT <b>Effet globalement immunostimulant</b>
<b>Ocytocine</b>	Non documentés	Effets peu documentés. Analogues à ceux de l'AVP <b>Effet globalement immunostimulant</b>
<b>Insuline</b>	Lymphocytes suite à leur activation par un antigène ou un mitogène	Favorise la croissance des LT en réponse à un antigène <b>Effet plutôt immunostimulant</b>
<b>Hormones parathyroïdes</b>	Leucocytes	Inhibent la prolifération mitogénique des LT et la production d'anticorps par les LB <b>Effet globalement immunosuppresseur</b>
<b>LH-RH et hormones stéroïdes</b>	CTL (Récepteurs aux oestrogènes) ;	Exercent une action directe sur les cellules immunitaires ou indirecte via l'axe HPA

	épithélium thymique (récepteurs à la testostérone)	(Marques-Deak A. <i>et al.</i> ; 2005) ; régulent la croissance et la différenciation des thymocytes; les androgènes (testostérone ou DHEA) inhibent les réponses immunitaires ; les oestrogènes à faibles doses stimulent la production des cytokines de type Th1 et à fortes doses la production des cytokines de type Th2 (Marques-Deak <i>et al.</i> ; 2005) ; les oestrogènes comme la progestérone peuvent supprimer la réponse des cellules NK ou diminuer la libération de l'INF- $\gamma$  <b>Effet globalement immunosuppresseur des androgènes et immunostimulant des œstrogènes</b>  Remarque : cette forte capacité des hormones stéroïdes à moduler les réponses immunitaires explique en partie pourquoi les femmes sont plus sujettes au développement de pathologies auto-immunes ou inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé
<b>Mélatonine</b>	LB et LT	Favorise les réponses humorale antigènes T-dépendantes ; induit la production de peptides opioïdes par les lymphocytes T ; pas d'effets sur les cellules NK  <b>Effet globalement immunostimulant</b>
<b>Leptines</b>	Polynucléaires, macrophages, NK, LT	Activent les neutrophiles et les macrophages, stimulent la cytotoxicité des cellules NK ; favorisent la libération d'IL-2 et la prolifération des LT naïfs ; stimulent les Th1 ; inhibent les Th2 ; action pro-inflammatoire  <b>Effet globalement immunostimulant</b>

**Tableau 2 : Régulation hormonale du SI (à l'exception des hormones de l'axe HPA)**

Face à la complexité des interactions entre le système endocrinien et le SI, Blalock avait avancé, dès 1985, l'hypothèse d'un « axe hypothalamo-immuno-hypophyso-surrénalien »

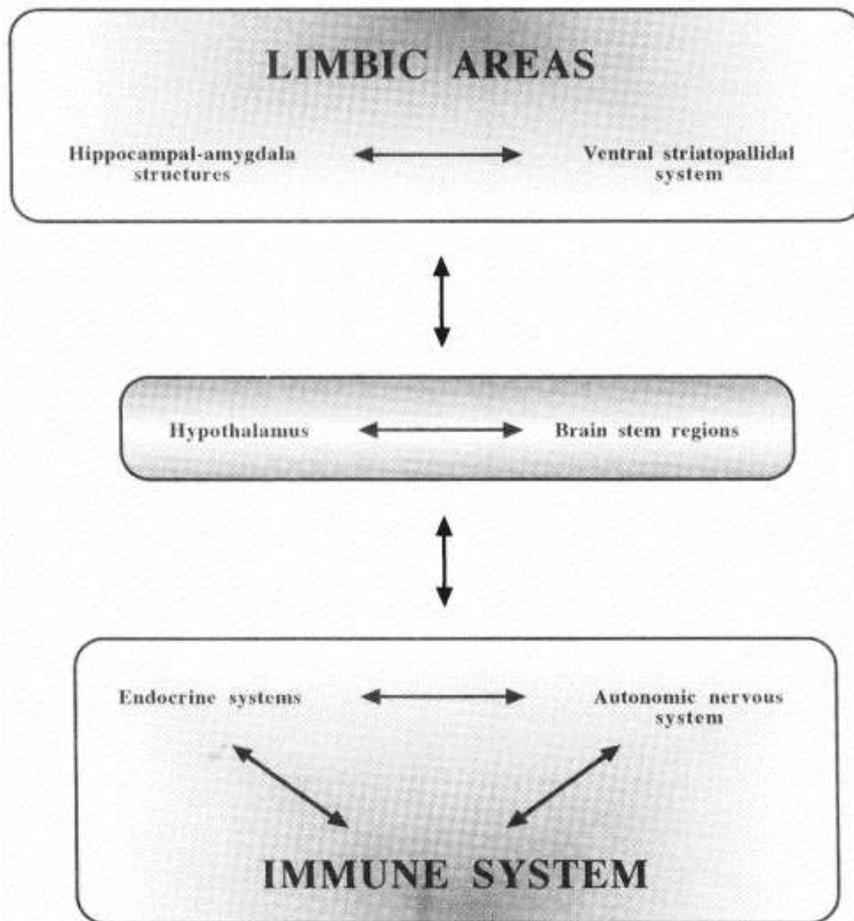
(Blalock J.E. et Smith E.M. ; 1984a). Il est vrai que les hormones peuvent à la fois jouer le rôle de réactif et de produit. De réactif, puisque synthétisées par l'hypothalamus et l'hypophyse, ces molécules régulent les processus immunitaires, soit positivement, soit négativement. Et de produit puisque ces mêmes molécules peuvent à leur tour être synthétisées et stockées par les cellules immunitaires. Il devient alors difficile de distinguer cause et conséquence. De manière générale, même si le rôle des hormones synthétisées par les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes, n'est pas encore bien élucidé, il est probable que ces dernières exercent avant tout un effet local, au niveau de leur micro-environnement, car sécrétées à des concentrations trop faibles pour entraîner des effets à distance.

### **3.3. LES ZONES DU CERVEAU MOBILISÉES DANS LE CADRE DE L'IMMUNOMODULATION**

Des approches stéréotaxiques étudiant les effets de stimulations/ lésions du SNC suggèrent que de nombreuses zones spécifiques du cerveau peuvent moduler les fonctions immunitaires voire même l'histologie des tissus lymphoïdes dans certains cas. En fait, presque toutes les structures cérébrales ont des effets immunomodulateurs, à l'exception du colliculus supérieur, du thalamus et du cortex frontal. En outre, des stimulations antigéniques peuvent induire des perturbations de l'activité électrique du cerveau (Besedovsky H.O. *et al.*; 1977 ; Spector H.H. *et al.*; 1981).

Ces études sont néanmoins à prendre avec précaution : étant donné la complexité organisationnelle et fonctionnelle du cerveau ainsi que les milliards de connexions neuro-anatomiques en jeu, il apparaît impossible de détruire un noyau de façon spécifique sans atteindre les régions avoisinantes (Deleplanque B. et Neveu P.J.; 1992). D'autre part, les lésions cérébrales affectent parfois des structures anatomiquement définies, parfois des réseaux de neurotransmetteurs (voies noradrénergiques, dopaminergiques...) ou encore parfois les deux. Enfin, une lésion cérébrale s'accompagne inévitablement d'une réaction inflammatoire, et entraîne la diffusion de cytokines pro-inflammatoires dans les régions avoisinantes du cerveau. Il devient alors difficile de distinguer les effets directs des effets indirects de la lésion.

L'Annexe 11 présente les perturbations immunitaires observées au cours de ces travaux. L'hypothalamus et au niveau du système limbique, l'hippocampe et l'amygdale, jouent un rôle majeur dans la régulation de l'immunité comme le présente la Figure 6 :



**Figure 6**  
**Principales structures cérébrales impliquées dans l'immunomodulation**

(D'après Haas H.S. et Schauenstein K ; 1997)

Avant de présenter les résultats d'études portant sur ces structures spécifiques, il faut préciser que la disparité des méthodes immunologiques employées empêche une catégorisation des effets immunomodulateurs produits, et retenir que les lésions du SNC épargnent globalement une catégorie de cellules immunitaires : les LB et en affectent 3 autres : LT, cellules NK et macrophages. Les auteurs des différentes études n'ont pas été cités ; ils apparaissent tous dans l'excellente revue de D.Wrona (2006).

### 3.3.1. Amygdale et hippocampe

Des lésions au niveau du complexe amygdaloïde et de l'hippocampe chez des rats augmentent le nombre des cellules thymiques et spléniques et stimulent les réponses prolifératives à la concanavaline A *in vitro*. Chez le rat, une stimulation électrique de l'hippocampe pendant quatre jours augmente le nombre de neutrophiles mais diminue le nombre de lymphocytes et les taux de corticostérone plasmatique. Ces altérations quantitatives peuvent être empêchées

par hypophysectomie ; ce qui suggère que les effets du système limbique sur le SI sont médiés par l'axe HPA (Annexe 12).

Les lésions de l'hippocampe par l'acide kaïnique (excitotoxine présente dans certaines algues, et analogue structural du glutamate) augmentent la production d'anticorps de classe G et M, en réponse à une stimulation antigénique réalisée sept jours après l'opération (Nance D. *et al.*; 1987). Globalement, l'hippocampe et l'amygdale exerceraient donc un contrôle inhibiteur sur les réponses immunitaires spécifiques.

Si l'on admet cette capacité immunomodulatrice du système limbique, il apparaît fort probable que tous les agents internes et externes ayant une influence sur ces noyaux cérébraux (stress, émotions notamment) puissent avoir des répercussions sur l'immunité.

### 3.3.2. Hypothalamus

L'hypothalamus, de par ses liens anatomiques et fonctionnels avec les structures cérébrales corticales et sous corticales, et de par son rôle dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques, sert de centre immunomodulateur effecteur. Quel que soit leur siège, les destructions de l'hypothalamus entraînent un même effet, à savoir une immunodépression. Ce qui laisse imaginer le rôle tonique activateur de cette structure cérébrale.

- Des lésions au niveau des parties préoptiques ou antérieures diminuent globalement les réponses immunitaires innées et acquises, ainsi que les expressions allergiques des réactions d'hypersensibilité immédiate (Wrona D. ; 2006) :

- Inhibition de la réponse humorale par diminution de la production d'anticorps
- Altération de la capacité à prévenir ou contrôler la croissance tumorale
- Frein au développement de réponses anaphylactiques létales et réduction pendant trente jours des phénomènes d'hypersensibilité immédiate (à médiation humorale) et retardée (à médiation cellulaire)
- Diminution de l'activité des cellules NK spléniques à J4 et J7 après les lésions avec un retour à la normale à J14
- Diminution du ratio CD4/CD8 dans le sang périphérique et des réponses lymphoprolifératives des LT circulants et spléniques mesurées *in vitro* en présence de mitogènes spécifiques

Dans certains cas, les effets de ces lésions peuvent être annulés par hypophysectomie/adrenalectomie (ce qui suggère le rôle joué par les fonctions autonomes et endocrines périphériques) ou en l'absence de macrophages spléniques (ce qui laisse entendre que des lésions de l'hypothalamus antérieur stimuleraient les fonctions suppressives des

macrophages) Plus récemment, il est apparu que des stimulations électriques de l'antéhypophyse induiraient des changements dans la distribution des leucocytes ainsi que dans l'expression des molécules d'adhésion.

L'ensemble de ces résultats suggèrent l'importance des zones préoptiques et antérieures de l'hypothalamus pour le bon fonctionnement de l'immunité humorale et cellulaire, et leur effet globalement immunostimulant.

- Le NPV est un centre intégrateur et régulateur des fonctions neuroendocrines et du SNA, à prédominance sympathique. C'est également un centre majeur dans les processus de neuroimmunomodulation : il stimulerait de façon indirecte l'immunité cellulaire, en modulant la sécrétion de CRH, d'ocytocine et le tonus sympathique.

- Si des lésions ou des stimulations du noyau ventro-medial de l'hypothalamus entraînent des effets immunosuppresseurs (diminution des fonctions phagocytaires), l'hypothalamus latéral renforce les réponses immunitaires.

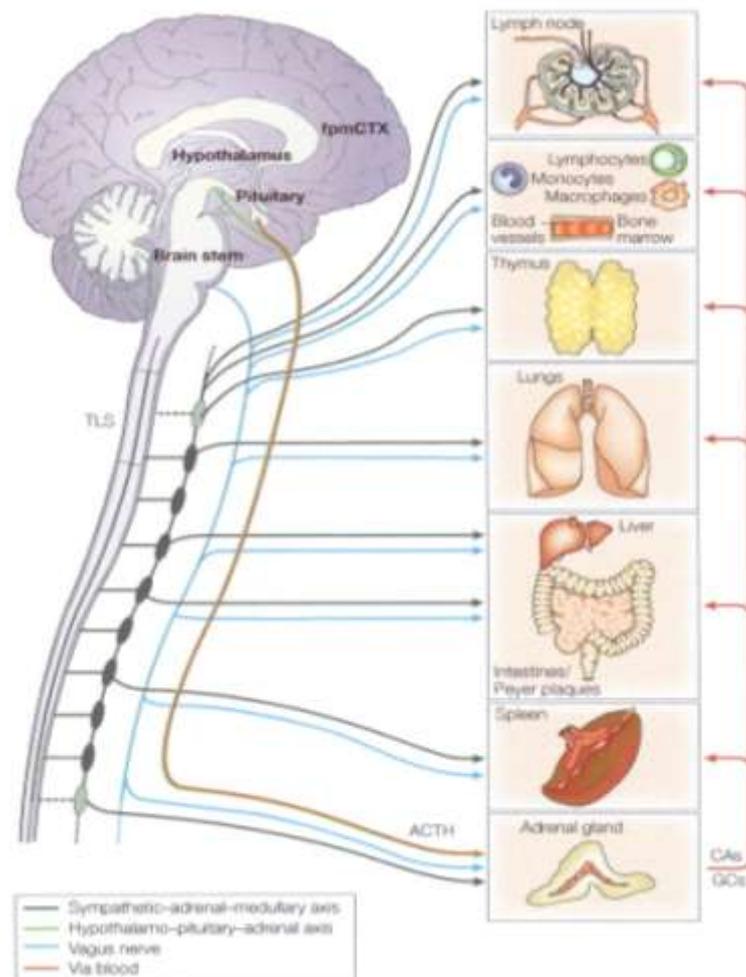
- Enfin, la lésion de la partie médiane de l'hypothalamus chez la souris « accélère le développement des tumeurs expérimentales et supprime de façon durable l'activité des cellules NK, sans entraîner de conséquences sur les macrophages et les lymphocytes » (d'après R. Dantzer « L'illusion psychosomatique »). Une telle spécificité d'action est en règle générale tout à fait remarquable dans ce type d'expériences.

### 3.3.3. La latéralisation hémisphérique des processus immunomodulateurs

Il existe une latéralisation hémisphérique du contrôle des réponses immunitaires cellulaires au niveau cortical et sous-cortical. Chez la souris, des lésions du cortex cérébral gauche inhibent les réponses à médiation cellulaire ; en revanche, des lésions du cortex cérébral droit soit n'ont pas d'effet, soit augmentent la réactivité cellulaire (Bizière K. et coll. ; 1985). Tout se passe donc comme si le néocortex gauche envoyait en amont des signaux d'activation chimiques/nerveux permettant le recrutement et l'activation des LT en aval. Le néocortex droit servirait quant à lui de centre modérateur. Ceci explique peut être l'observation de la neurologue K. Bizière qui avait remarqué que ses patients -ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral au niveau de l'hémisphère gauche- développaient davantage d'épisodes infectieux. Au niveau sous-cortical, les lésions droite et gauche de la substance noire ont des effets opposés sur la prolifération des LT (Deleplanque B. et coll. ; 1992 ; Neveu P.J. ; 1992). De son côté, R. Davidson corrobore et affina ces résultats en découvrant que l'immunité cellulaire est placée sous le contrôle du cerveau gauche, alors que l'immunité humorale est plutôt régie par le cerveau droit (d'après l'ouvrage de T. Janssen, « La Solution Intérieure »).

### 3.4. CONCLUSION

De nombreux progrès restent encore à accomplir pour identifier clairement le rôle de chacune des zones du cerveau dans la modulation du SI. Cependant, comme l'illustre la Figure 7, il semble certain que l'ensemble des structures cérébrales influence le déroulement de la réponse immunitaire soit positivement, soit négativement, selon une hiérarchie anatomique et fonctionnelle précise. Cette immunomodulation s'apparente à la coordination d'autres fonctions biologiques (autonome et endocrinienne par exemple), fonctions elles mêmes considérées comme les principaux intermédiaires entre SNC et SI.



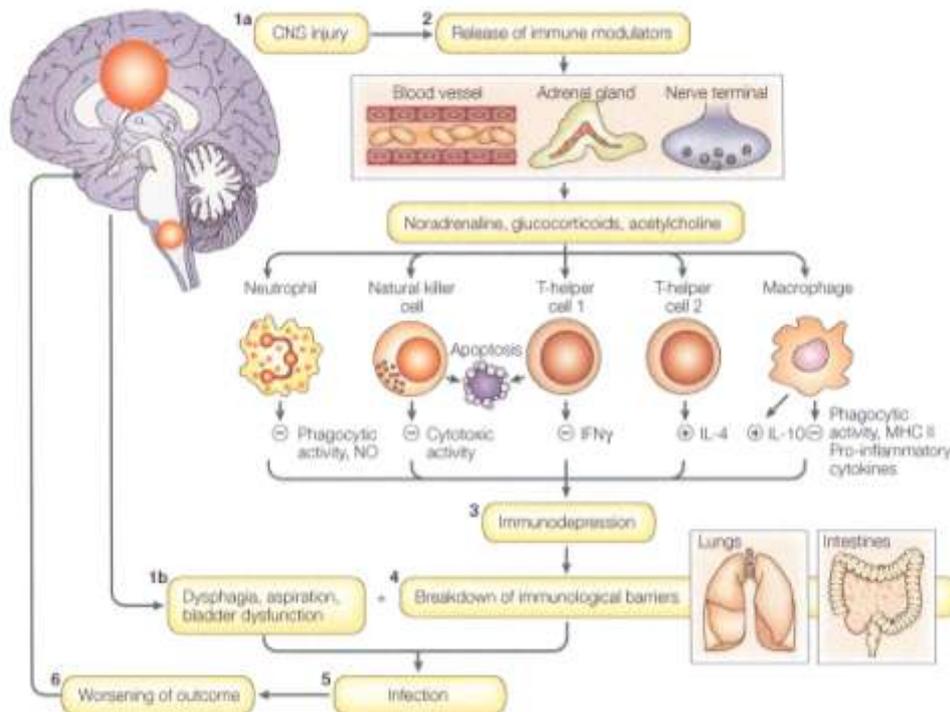
**Figure 7**

**Voies de régulation du SI par le SN : SNA, axes HPA et SAM et circulation sanguine**

*(D'après Meisel C. et al ; 2005)*

Ce chapitre s'ouvrirait sur la description du CIDS, c'est-à-dire de l'état d'immunodépression consécutif à une atteinte du SNC. Les résultats présentés tout au long de cette partie permettent de mieux comprendre la cascade des mécanismes physiopathologiques et des

dysfonctionnements biochimiques, nerveux et immunitaires expliquant ce phénomène (Figure 8).



**Figure 8**

**Mécanismes physiopathologiques expliquant le développement d'une immunodépression périphérique suite à une atteinte du SNC**

Toute atteinte du SNC (traumatisme crânien, AVC, lésion médullaire) (1a) déséquilibre les balances régulatrices entre SN et SI, et entraîne la libération de messagers chimiques, peptidiques ou de neurotransmetteurs (les principaux étant l'acétylcholine, la NAd et les GC) via l'axe l'axe SAM, l'axe HPA, les terminaisons sympathiques, le nerf vagal ou la circulation sanguine (2). L'action de ces différents messagers est globalement inhibitrice sur les fonctions immunitaires innées et acquises et conduit à une immunodépression (3). Combinée aux techniques invasives (ventilation assistée, aspiration...), à des troubles physiologiques (dysphagie, mauvais fonctionnement de la vessie...) (1b) et à un effondrement des barrières immunologiques (4), cette immunodépression favorise le développement d'épisodes infectieux (5), qui entretiennent en retour l'aggravation de l'état du patient (6) (D'après Meisel C. et al. ; 2005)

Le puzzle des phénomènes régulateurs entre médiateurs immunologiques et neuroendocriniens se complexifie encore lorsque l'on met en évidence l'existence d'un rétrocontrôle régulateur du SI sur les fonctions nerveuses.

## **Chapitre 4 : LA RÉGULATION DU SYSTÈME NERVEUX PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE**

*« Quand l'immunologie monte à la tête »*

« L'illusion psychosomatique » de R.Dantzer (p.213)

Le SI peut lui aussi moduler l'activité cérébrale. 40 à 70% des patients atteints d'une maladie auto-immune comme la PAR, le lupus, le diabète insulino-dépendant, la sclérodermie ou la maladie de Goujrot-Sjören, et allergique comme l'asthme, présentent un syndrome dépressif (Vuitton D.A. et coll. ; 1999). Différents neuropsychiatres ont mentionné l'existence de maladies infectieuses ou de désordres immunitaires dans les antécédents de pathologies mentales, comme la schizophrénie (Smith R.S. ; 1992). La sclérose multiple, la maladie de Rasmussen, ou la myasthénie grave sont des maladies neurologiques auto-immunes d'origine immunitaire. De façon surprenante, dans le cadre de syndromes paranéoplasiques, des tumeurs périphériques (ovaires, utérus) peuvent, par mimétisme moléculaire, conduire à une dégénérescence de régions bien précises du cerveau (Posner J.B. ; 1995). Enfin, le rôle joué par les cytokines dans la composante centrale de la réaction inflammatoire ne peut que renforcer l'idée d'un feed-back régulateur du SI.

Ces constatations introduisent le dernier volet d'étude de la PNI quand elle tente d'apporter des réponses mécanistiques aux interrelations corps-esprit : la régulation du SN par le SI. Comment le SI module-t-il le système nerveux ? Et quelles en sont les conséquences biologiques, physiologiques et comportementales ?

### **4.1. DU CONSTAT DE L'EXISTENCE D'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE DANS LE CERVEAU ...**

La barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses jonctions serrées empêchent la transmigration des cellules du SI systémique ; pendant très longtemps, le cerveau a donc été considéré comme un organe isolé d'un point de vue immunologique. Lors d'une inflammation cependant, certaines cellules sont capables de s'immiscer au travers de la BHE. L'expression de molécules d'adhésion et du CMH de classe I et II attire les neutrophiles et permet le passage des monocytes et des lymphocytes dans le SN enflammé (Annexe 13). Les LT ont du mal à se déplacer dans le parenchyme du fait de l'absence de canaux

lymphatiques, néanmoins il semble qu'il y ait une préférence pour la matière blanche et une sélection en faveur des lymphocytes CD8 (Carson M.J. *et al.* ; 1999).

Le cerveau possède également son propre système de défense qui peut se mettre rapidement en état d'alerte lors d'une menace ou d'une réelle infection systémique (Blais V. et Rivest S.; 2003). Les cellules microgliales périvasculaires contrôlent les points d'accès potentiels des cellules immunitaires et des agents pathogènes. Les cellules microgliales ramifiées du parenchyme cérébral sont, elles, présentes à l'état quiescent. Elles se transforment en cellules immunocompétentes (= cellules microgliales activées) suite à un stimulus physiologique ou lors d'un stress, et ce sous l'influence de facteurs humoraux, comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  ou le LPS circulant. Elles développent alors les mêmes fonctions effectrices que les macrophages : sécrétion de cytokines et de facteurs inflammatoires, phagocytose et présentation de l'antigène. Globalement cependant, elles ne suscitent pas une réponse très active, et semblent même avoir des effets nocifs sur le cerveau. L'activation de la microglie pourrait ainsi provoquer des phénomènes ayant pour ultime conséquence la destruction des cellules du SNC (Lehnardt S. *et al.*; 2003). Ceci permettrait d'expliquer les mécanismes par lesquels des infections systémiques conduisent à l'aggravation de phénomènes neurodégénératifs.

La capacité du cerveau à déclencher une réponse immunitaire au contact direct de pathogènes ou suite à des lésions n'est cependant qu'un premier aspect de la communication s'établissant entre le SI et le SNC.

#### **4.2. ... A L'IDÉE D'UNE INFLUENCE DIRECTE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE SUR LE SYSTÈME NERVEUX**

Le concept d'une communication entre le SI et le SNC date de la fin des années 1970. Besedovsky et ses pairs (1977, 1983) furent les premiers à constater que l'activation du SI s'accompagnait de changements au niveau des systèmes autonomes, endocrines et hypothalamiques : augmentation de l'activité électrique neuronale du noyau ventro-médial et para-ventriculaire de l'hypothalamus ou encore diminution nette des taux de noradrénaline hypothalamique.

Lors de l'exposition à un antigène, les cellules immunitaires secrètent des substances capables d'augmenter les taux sanguins en corticostérone. En répétant ces expériences chez le rat, Besedovsky, n'ayant pas réussi à identifier le ou les médiateurs à l'origine de ce phénomène, invente le terme de GIF : Glucocorticoid-increasing factor (Besedovsky *et al.* ; 1985), avant

de découvrir le rôle de l'IL-1 (Besedovsky H.O. *et al.* ; 1986). Au-delà, Besedovsky envisage l'existence d'hormones produites par les cellules immunitaires et agissant sur l'axe HPA : il parle d' « immuno-hormones » et d'axe « immunosurrénalien » (Annexe 14).

Plus récemment, les modèles expérimentaux d'activation immunitaire (inflammation aiguë ou réaction immune spécifique) confirment la capacité du SI à induire des altérations neurobiologiques du SNC (modulation des systèmes de transmission monoaminergiques : noradrénergique et sérotoninergique), de façon rapide (de l'ordre de 2 à 4H pour le LPS) ou retardée (2 à 5 jours pour des globules rouges de mouton). Les structures cérébrales concernées sont principalement les structures végétatives (tronc cérébral et hypothalamus), dans une moindre mesure le système limbique et très accessoirement les régions néocorticales (thèse Deleplanque B. ; 1995 ; p.60-62).

On sait aujourd'hui que les cytokines ont un rôle majeur dans la régulation du SNC et possèdent des fonctions très variées en terme de transmission nerveuse, régénération neuronale et équilibres ioniques. Dans leur article publié en 2002, C. Jacques et J.M. Thurin les placent même comme des « acteurs centraux de l'interface entre stress, soma et psychisme » de par leur fonction « dans la modulation des processus d'adaptation, leurs relations directes avec les neuromédiateurs, voire leurs effets comportementaux. » Les cytokines sont donc des « médiateurs plurifonctionnels de la communication cellulaire. Produites par les cellules immunitaires, elles peuvent influencer le fonctionnement des neurones et, réciproquement, la présence de cytokines dans le SNC lors de certaines pathologies nerveuses pourrait être due à une synthèse neuronale et exercer des effets sur les cellules de l'immunité ».

### **4.3. RÉGULATION CYTOKINIQUE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET DU SYSTÈME NEUROENDOCRINIEN**

#### **4.3.1. Pathogénie de la fièvre**

La fièvre n'est pas une hyperthermie mais une augmentation du « thermostat » de régulation thermique. Cette réponse physiologique est adaptée à la lutte contre les agents pathogènes puisqu'une température élevée favorise l'activation du SI et inhibe la prolifération des microorganismes. Même si leur élévation ne peut être la seule explication à la fièvre, les cytokines pro-inflammatoires sont les principaux pyrogènes endogènes, notamment l'IL-1 $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Elles migrent par voie sanguine jusqu'au cerveau et agissent sur les cellules endothéliales des capillaires proches des neurones de l'hypothalamus, où sont

situés les centres de la thermorégulation. Il est difficile de savoir dans quel ordre ces cytokines jouent leur rôle. Dans des modèles expérimentaux et sur des volontaires sains, l'injection de LPS entraîne tout d'abord une élévation de TNF- $\alpha$ , puis d'IL-1 et ensuite d'IL-6 (Bonnotte B. ; 2006).

#### 4.3.2. « Sickness Behavior » = Comportement de maladie

Le rôle des cytokines dans les altérations neurologiques observées dans la phase aiguë suivant un épisode infectieux ou un traumatisme important a été rapidement identifié. Ces modifications sont d'ordre physiologique (altération de l'état général, fièvre, frissons, fatigue, nausées, pertes de l'appétit, anorexie inflammatoire, douleurs, somnolence, troubles du sommeil..), comportementales (repli sur soi, irritabilité, troubles de l'humeur et de la mémoire, dépression..) et enfin endocriniennes (activation de l'axe HPA, diminution du tonus parasympathique...). L'ensemble de ces symptômes sont rassemblés sous le terme anglais : « sickness behavior » = comportement de maladie (Brebner K. *et al.* ; 2000).

Les deux principales cytokines à l'origine de ces perturbations sont l'IL-1  $\beta$  et le TNF- $\alpha$ . S'il peut être déclenché par administration intra cérébrale ou systémique d'IL-1, d'IL-6 ou de TNF- $\alpha$ , ce comportement de maladie peut être inhibé par administration intracérébroventriculaire de l'antagoniste de l'IL-1 : IL-1ra (pour « receptor antagonist »).

La durée et l'intensité de ces troubles sont conditionnées au niveau central par la balance « cytokines inflammatoires versus cytokines anti-inflammatoires ». En effet, les cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 ou l'IGF-I inhibent la production intra-cérébrale des cytokines inflammatoires et les cascades de signalisation induites par ces molécules.

Selon R. Dantzer, aujourd'hui professeur à l'université de l'Illinois, les modifications comportementales observées ne sont pas la simple conséquence d'une infection ou d'une inflammation en périphérie : il s'agirait d'un avertissement lancé par le SI à l'organisme pour que ce dernier réorganise son fonctionnement et revoit ses priorités. « Cytokine-induced sickness is a motivational state » (Dantzer R. ; 2005). Tout se passe comme si le corps devait réaliser certains ajustements métaboliques -comme limiter les activités consommatrices d'énergie- afin de lutter plus efficacement contre les pathogènes.

#### 4.3.3. Cytokines et dépression

Le rapport entre les modifications comportementales et physiologiques décrites ci-dessus et les symptômes observés lors d'épisodes dépressifs est relativement étroit. On retrouve les mêmes troubles psychiques (isolement social, repli sur soi, perte de motivation, troubles de

l'humeur, anorexie, ralentissement psychomoteur) et immuno-endocriniens (activation immunitaire ou hyperactivité corticotrope). Cependant les symptômes observés lors d'épisodes infectieux sont réversibles ; et si le SI est suffisamment puissant pour éliminer le pathogène impliqué, le malade est rapidement guéri. Chez les personnes souffrant de dépression, la guérison est bien moins évidente.

Pour R. Dantzer, partisan comme Smith ou Maes de la théorie cytokinergique de la dépression, l'état dépressif pourrait s'expliquer par les mêmes mécanismes que ceux induisant le comportement de maladie, c'est-à-dire par une augmentation périphérique de la sécrétion de cytokines. Cependant dans ce cas, il y aurait un défaut de la balance « cytokines inflammatoires-versus cytokines anti-inflammatoires » au niveau central. C'est donc à partir de l'état d'inflammation sous-jacente que se développerait la dépression, chez des personnes vulnérables (malades, obèses, personnes âgées) ou suite à une hyperactivité du SI innée (Dantzer R. *et al.* ; 2008) (Annexe 15). Dans ce sens, une étude menée sur 267 patients -âgés de 85 ans et sans antécédents psychiatriques- révèle que le développement de troubles dépressifs fait suite à une augmentation marquée des marqueurs biologiques de l'inflammation (Van der Biggelaar A.H. ; 2007).

A l'inverse, d'autres chercheurs, comme R. de Beaurepaire, praticien hospitalier à Villejuif, critique cette vision primaire, c'est-à-dire causale, des phénomènes immunitaires dans la survenue de la dépression. Pour lui, l'un des grands paradoxes de cette théorie tient dans le fait que si les cytokines périphériques activent l'axe corticotrope, ce dernier par ses puissants effets anti-inflammatoires devrait faire rapidement diminuer les cytokines périphériques. Autrement dit « l'activation de l'axe HPA par les cytokines devrait s'éteindre rapidement ainsi que les effets comportementaux de ces dernières à mesure que les corticoïdes augmentent ». Comment expliquer donc cette défaillance du feed-back négatif des corticoïdes sur les cytokines ? Et l'auteur d'avancer l'hypothèse suivante « l'hyperactivité corticotrope et l'hypersecretion cytokinique dans la dépression pourraient être deux phénomènes indépendants, c'est-à-dire deux conséquences simultanées d'un même processus, situés en amont d'eux, et impliqué de façon plus primaire dans la physiopathologie de la dépression ».

R. de Beaurepaire insiste enfin sur le fait qu'il est difficile -compte tenu des connaissances actuelles- de savoir si les modifications comportementales observées dans la dépression sont liées à l'action centrale des cytokines périphériques ou bien à celle des cytokines produites dans le cerveau (d'après l'article de S. de Beaurepaire : « Dépression et cytokines »).

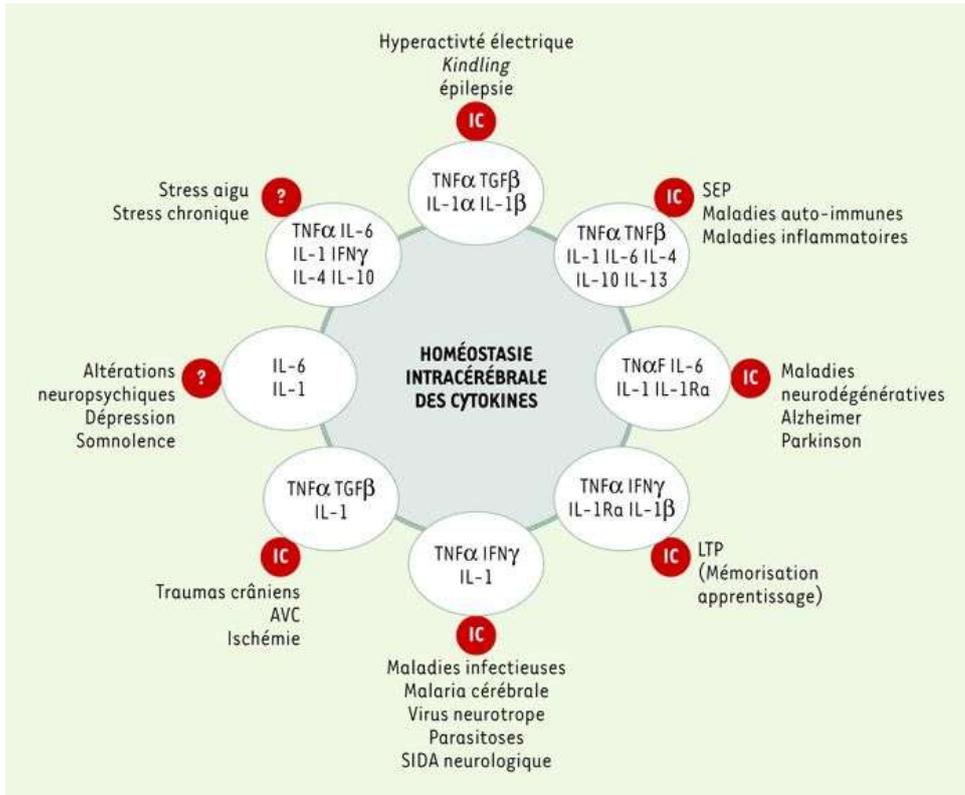
#### 4.3.4. Modulation des activités neurales et mentales

Les cytokines modifient les taux des métabolites des neurotransmetteurs centraux, ce qui témoigne d'une augmentation de l'utilisation de ces neurotransmetteurs. En fait, de nombreuses différences dans la libération des neurotransmetteurs ont été observées en fonction de la cytokine utilisée (type de neurotransmetteur et localisation cérébrale), ce qui pourrait signifier que la réaction du cerveau aux cytokines n'est pas une réaction globale à une agression immunitaire, mais une réaction sélective, propre à chaque cytokine, portant sur un ou des structures cérébrales particulières.

L'IL-1 circulante agit par exemple sur les neurones de l'hippocampe en régulant la libération de l'acétylcholine, neuromédiateur impliqué dans les processus de mémorisation. Chez un animal âgé, l'IL-1 inhibe les potentialisations à long terme (LTP), phénomène de sensibilisation synaptique associé aux processus d'apprentissage et de mémorisation. Ces molécules perturbent donc les processus mnésiques.

Les cytokines sont impliquées dans la régulation du sommeil, essentiellement lors d'une infection. Les cytokines pro-inflammatoires (surtout l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ ) ont un rôle somnogénique, alors que les cytokines anti-inflammatoires (IL-4 ou IL-10) inhibent la survenue du sommeil (Jacque C. et Thurin J.M. ; 2002).

On leur attribue un rôle ambigu neuroprotecteur/neurotoxique (en fonction des concentrations) ; l'IL-6 par exemple et son ARN messager apparaissent dans le SN lors de dégénérescences et ont des effets neuroprotecteurs (Loddick S. *et al.*; 1998). Mais produites en trop grande quantité, les cytokines pro-inflammatoires aggraveraient des processus neurodégénératifs (maladie d'Alzheimer, de Parkinson) ainsi que certaines pathologies nerveuses et/ou psychiques (épilepsies, sclérose en plaques, maladies infectieuses...) (Figure 9)

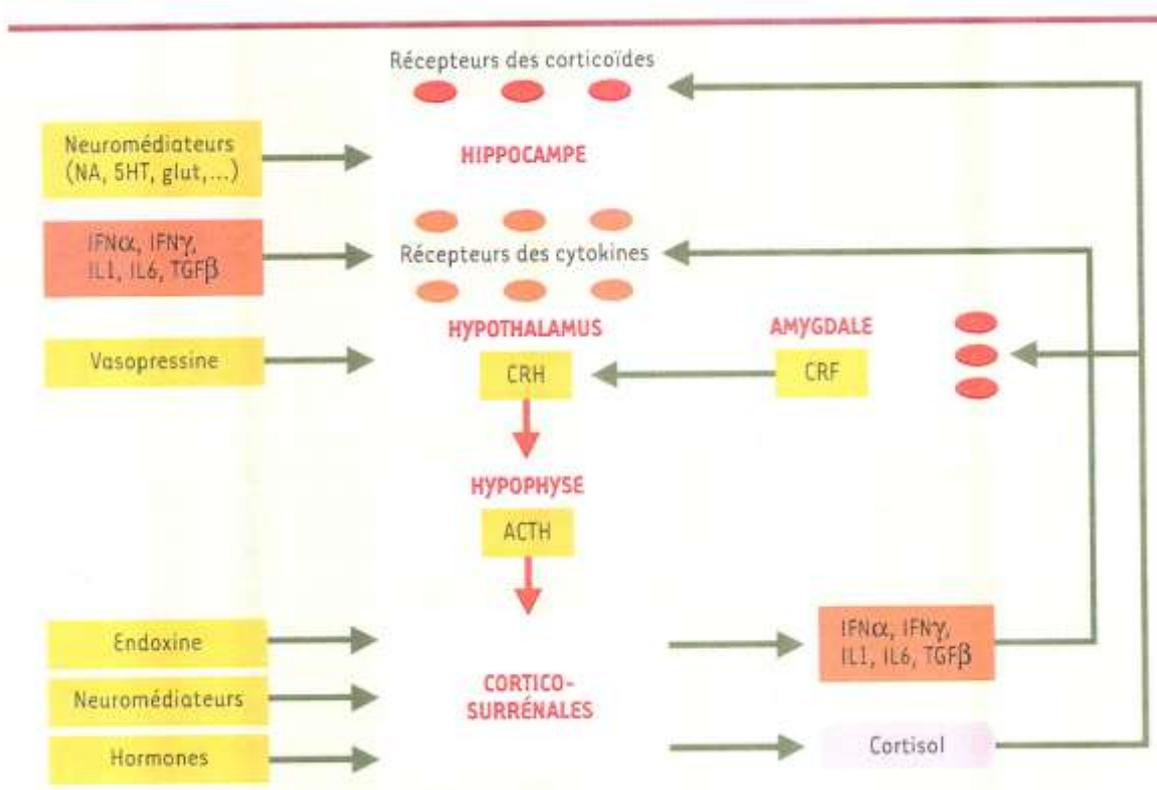


**Figure 9:**  
**Représentation schématique des relations entre cytokines intra-cérébrales et pathologies nerveuses et/ou psychiques**

En face de chaque groupe de pathologie apparaît la liste des cytokines impliquées dans l'une ou plusieurs de ces pathologies. Les lettres IC dans les ronds rouges indiquent que la présence des cytokines dans le cerveau a été démontrée. Le point d'interrogation indique une absence de démonstration de cette présence (*Tiré de Jacques C. et Thurin J.M. ; 2002*)

#### 4.3.5. Modulation de l'axe HPA

Qu'elles soient produites dans le SNC ou transportées par voie sanguine, l'IL-1, l'IL-6, l'INF- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  participent activement à la régulation de l'axe HPA, en agissant au niveau central (hippocampe, NPV) et périphérique (corticosurrénales) (Figure 10). La stimulation de cet axe s'accompagne également d'effets sur le métabolisme de certains neuromédiateurs. Ainsi l'administration d'IL-1 stimule le métabolisme de la NAd et de la sérotonine, notamment dans l'hypothalamus. Ces effets sont comparables à ceux obtenus lors de l'administration du LPS ou du virus influenza.



**Figure 10**  
**Modulation de l'axe HPA par les cytokines**

L'injection d'IL-1 $\beta$  dans le ventricule latéral diminue l'affinité des récepteurs hippocampiques aux minéralocorticoïdes et favorise l'expression des récepteurs aux GC, ce qui semble jouer un rôle important dans la réponse au stress, les phénomènes de LTP ou l'activité comportementale (Haas H.S et Schauenstein K. ; 1997). Le NPV est lui aussi sensible à l'action de l'IL-1 et à celle de son antagoniste, l'IL-1ra. La libération de CRH est activée par les cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-6 et l'INF $\alpha$  mais inhibée par la cytokine anti-inflammatoire TGF- $\alpha$ . Les cytokines interagissent enfin avec l'axe HPA au niveau du cortex des surrénales, principal lieu de production des cytokines pro- et anti-inflammatoires (D'après Jacques C. et Thurin J.M ; 2002)

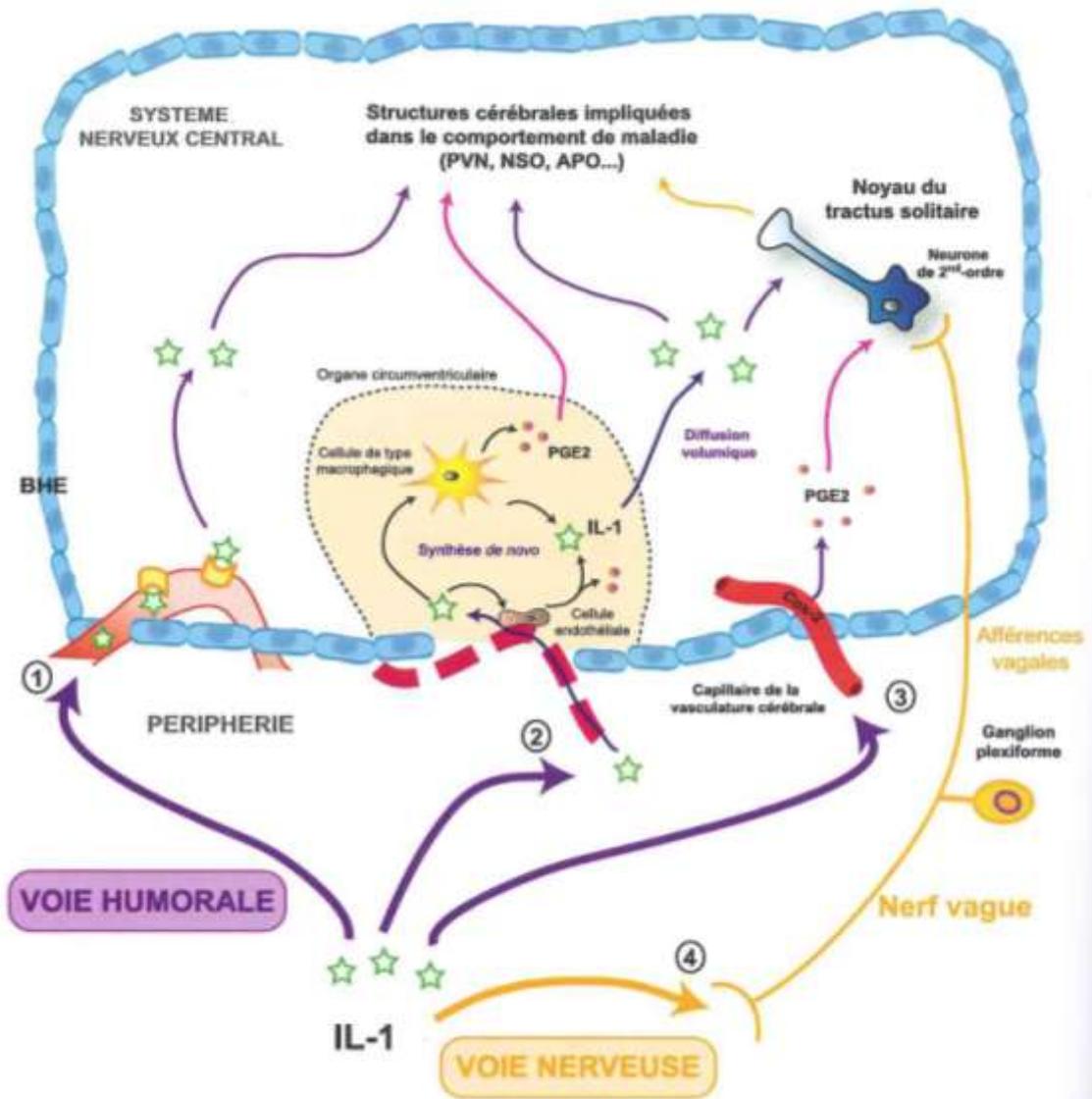
Il est intéressant pour terminer de noter que la production de cytokines en périphérie est associée à la synthèse des mêmes cytokines au niveau central par les cellules *macrophages like* des méninges et des vaisseaux sanguins, et par les cellules microgliales dans le parenchyme. Tout se passe donc comme si la production intracérébrale de cytokines était le reflet du niveau d'activation du système immunitaire en périphérie (Dantzer R. *et al.* ; 2008)

#### 4.4. MÉCANISMES D'ACTION

Une question fondamentale reste à élucider : comment les cytokines libérées par les cellules immunitaires au niveau périphérique arrivent-elles à moduler l'activité du SNC ?

Des neurotransmetteurs comme l'histamine ou la sérotonine peuvent en effet facilement traverser la BHE. Par contre l'IL-1 $\beta$  ou l'IL-6, molécules hydrophiles de poids moléculaire de 17 à 26 kdalton en sont incapables. D'autre part, les cytokines sont connues pour leurs propriétés autocrine ou paracrine, et auraient donc un rayon d'action limité.

Même si de nombreuses questions subsistent concernant le (ou les) mode(s) d'action des cytokines au niveau du SNC, quatre mécanismes principaux peuvent être retenus (Goncharova L.B. *et al.*; 2007 ; Dantzer R. *et al.*; 2008), faisant référence à deux types de régulation : une régulation humorale et une régulation nerveuse (Figure 11).



**Figure 11**

**Communication entre le système immunitaire et le système nerveux central**

Dans le cas de l'IL-1, différents mécanismes d'action sont envisagés :

- 1) L'IL-1 peut pénétrer dans le SNC via un transporteur spécifique localisé sur les capillaires sanguins cérébraux
- 2) L'IL-1 pénètre directement dans le SNC au niveau de zones dépourvues de BHE (les organes circumventriculaires). Elle induit ensuite une synthèse *de novo* d'IL-1 et de PGE<sub>2</sub> par les cellules endothéliales et les cellules *macrophage-like*. IL-1 et PGE<sub>2</sub> diffusent ensuite vers les structures cérébrales adjacentes par diffusion volémique
- 3) L'IL-1 agit sur les cellules endothéliales vasculaires et induit la synthèse de Cox-2, ce qui entraîne la libération de PGE<sub>2</sub> dans le parenchyme cérébral
- 4) L'IL-1 libérée lors d'une infection avertit le SNC via les afférences du nerf vague, dont le site de projection est le NTS

*IL-1* : Interleukine 1 ; *PGE<sub>2</sub>* : Prostaglandine E<sub>2</sub> ; *BHE* : Barrière Hématoencéphalique ; *PVN* : Noyau paraventriculaire ; *NTS* : Noyau du tractus solitaire ; *APO* : Aire préoptique ; *NSO* : Noyau supraoptique

(Tiré de la thèse de Marty V. ; 2006)

Le premier mécanisme est un mécanisme nerveux qui repose sur l'activation des fibres afférentes sensorielles : nerf vague lors d'infections abdominales et viscérales ; nerf trijumeau lors d'infections oro-linguales. Cette activation pourrait être le fait des cytokines produites par les macrophages ou les cellules dendritiques résidentes du nerf vague lors d'une inflammation, ou des cellules chimio-réceptives localisées dans le ganglion parasympathique vagal. Ces cytokines, notamment l'IL-1, sont capables de stimuler l'activité électrique du nerf vague via la synthèse de prostaglandines. Les influx sont ensuite transmis aux régions sous-corticales, notamment au complexe dorso-vagal (DVC) du bulbe rachidien –plus particulièrement au noyau du tractus solitaire : NTS- et par extension aux noyaux hypothalamiques (NPV, noyau supraoptique, préoptique, arqué), au thalamus ou à l'amygdale, dont on connaît l'influence sur les processus de neuroimmunomodulation (Goehler L.E. *et al.* ; 1999 ; Pavlov V.A. et Tracey K.J.; 2003 ; Dantzer R. *et al.*; 2008) (Annexe 16). L'anorexie inflammatoire du « comportement de maladie » pourrait s'expliquer par cette action des cytokines sur le NTS, centre intégrateur des fonctions sensorielles et végétatives, situé au carrefour des voies de communication humorale et nerveuse établies entre le SNC et le SI.

Pour Pavlov V.A. et son équipe, cette voie nerveuse serait impliquée dans la régulation de réactions inflammatoires périphériques mineures ou modérées. Lors d'inflammations aiguës importantes, le SNC serait activé préférentiellement par voie humorale (Pavlov V.A. *et al.*; 2003). V. Marty écrit lui que « cette voie nerveuse [vagale] est la première voie de communication mobilisée lors d'infections périphériques [...] pour activer les réponses centrales correspondantes. La voie humorale prenant le relais dans un second temps » (Thèse Marty V.; 2006).

On peut deuxièmement envisager la possibilité pour les cytokines d'agir directement au niveau du parenchyme cérébral, soit en traversant une BHE déficiente lors d'inflammations sévères ou de lésions, soit en pénétrant par des zones du cerveau dépourvues de cette précieuse barrière. Ce second mécanisme correspondrait donc à une voie humorale. Pour mieux comprendre, il faut effectuer un bref rappel concernant la physiologie de la BHE. Cette barrière qui assure une protection de l'encéphale présente en effet des discontinuités de surface. Certaines structures cérébrales en sont même dépourvues ; c'est le cas des organes circumventriculaires comprenant dans la région du 3<sup>ème</sup> ventricule : l'éminence médiane, la glande pinéale (épiphyse), l'organe subfornical, la neurohypophyse, l'organe subcommissural et l'organe vasculaire de la lame terminale ; et au niveau du 4<sup>ème</sup> ventricule : l'aera prostroma (Annexe 17). Les vaisseaux sanguins de ces organes n'ont pas de jonctions serrées semblables

à ceux qui caractérisent la BHE du tissu nerveux. On peut donc imaginer que les cytokines puissent pénétrer dans le cerveau via cette faille dans son système de protection (Konsman J.P. *et al.* ; 2002 ; Gutierrez E.G. *et al.*; 1993-1994) et induire la sécrétion *de novo* de cytokines et de prostaglandines PGE2, soit par les cellules *macrophage-like* des organes circumventriculaires et des plexus choroïdes, soit par les cellules endothéliales. Toutefois, comme il existe des jonctions serrées entre les organes circumventriculaires et les autres structures cérébrales, il reste encore à élucider les mécanismes permettant aux cytokines d'accéder directement au cerveau... L'un d'entre eux est basé sur le principe de diffusion volumique (Vitkovic L. *et al.*; 2000) (Annexe 18)

Une troisième hypothèse évoque la présence de transporteurs spécifiques saturables pour les cytokines localisés au niveau des capillaires sanguins cérébraux (Banks W.A., 2006). Néanmoins, il faudrait pour cela des concentrations plasmatiques très élevées, observées seulement en cas de lésions périphériques très importantes.

Un quatrième mécanisme implique les récepteurs à l'IL-1 présents au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux ou des cellules *macrophage-like* périvasculaires. Les cytokines circulantes, en stimulant ces récepteurs, induiraient la synthèse de Cox-2, entraînant la production locale de prostanoïdes, essentiellement la PGE2 dans le parenchyme cérébral (Buckingham J.C. *et al.* ; 1996; Schiltz J.C. *et al.* ; 2002 ; Konsman J.P. *et al.* ; 2004). Dans l'hypothalamus, les prostaglandines pourraient être à l'origine des nombreux effets comportementaux attribués aux cytokines (les effets des interleukines peuvent être bloqués par les inhibiteurs des prostaglandines) ou bien aussi activer la production de cytokines par les neurones.

## CONCLUSION À CES DEUX PREMIERS CHAPITRES

Les deux principaux systèmes de l'organisme -le SI et le SNC- forment un vaste réseau que l'on pourrait qualifier de « neuroimmunologique » et constituent une sorte de supersystème. L'homéostasie apparaît du coup comme la résultante de boucles de régulation interdépendantes, multiples et complexes (Figure 12). Ces phénomènes montrent à quel point il est difficile d'aborder une pathologie ou un dysfonctionnement sous un seul volet, qu'il soit immunitaire ou nerveux. Les processus en jeu sont trop intimement liés pour être envisagés de façon analytique ou univoque. Les progrès en matière de « mécanique physiologique » renvoient donc irrémédiablement au paradigme corps - esprit et à la nécessité d'appréhender l'organisme dans sa globalité.

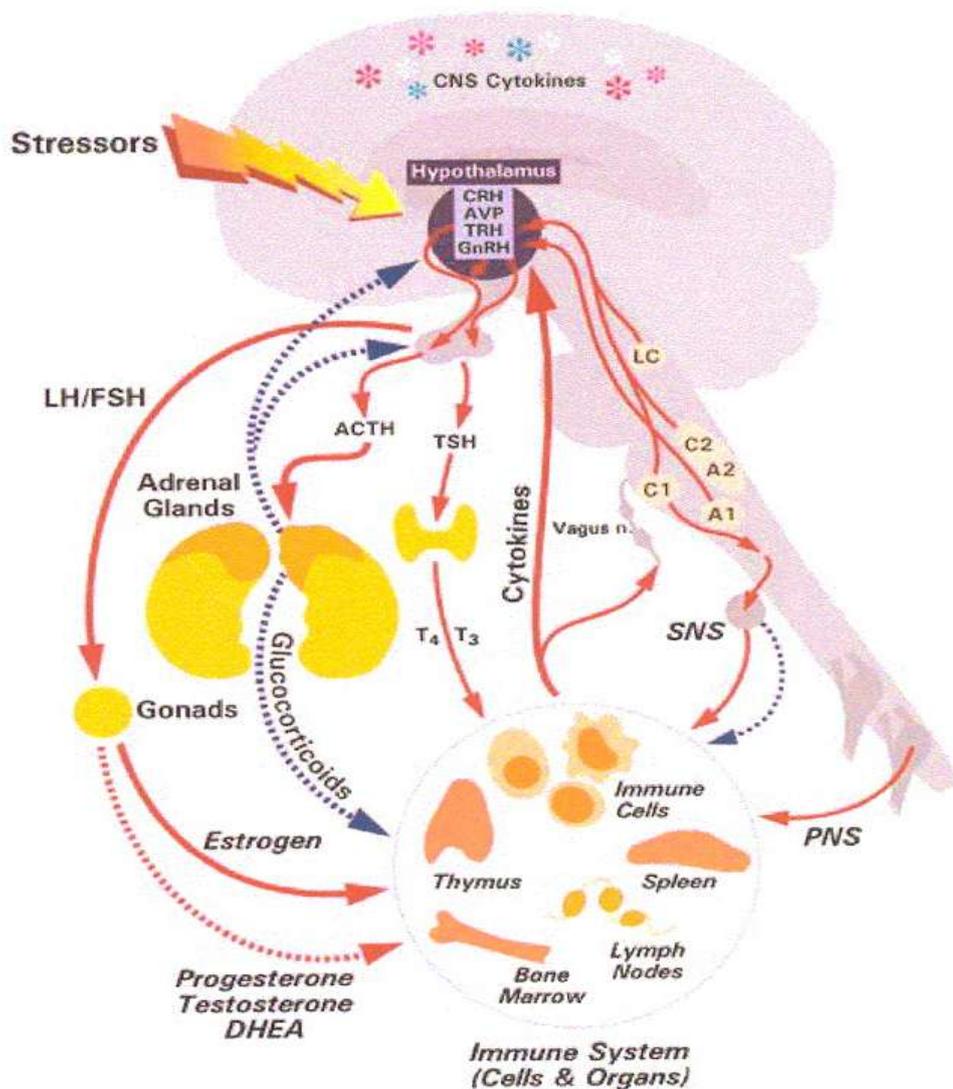


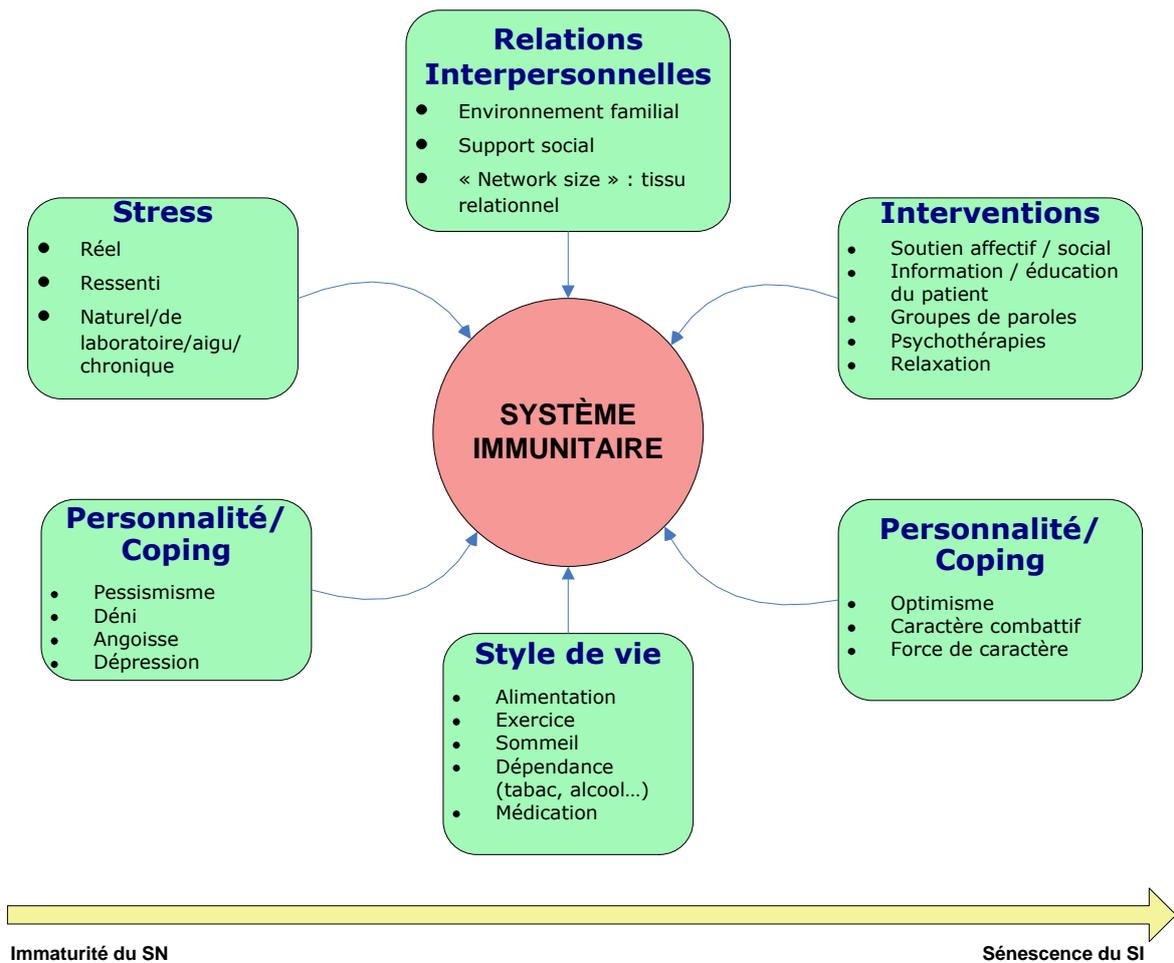
Figure 12

### Le « supersystème neuroimmunologique »

Cette figure illustre les voies de communication nerveuses (afférences vagales) et humorales empruntées par le SI, ainsi que les modes de régulation de l'immunité par le SNC : fonction

autonome (système nerveux sympathique ou parasympathique = PNS), axe hypothalamo-hypophysaire, axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. L'expression des cytokines au niveau du cerveau est modélisée par des astérisques. Les traits en pointillés représentent les effets globalement inhibiteurs, les traits pleins les effets globalement stimulants. (LC= locus ceruleus ; A1, C1, A2, C2 : segments médullaires adrénérgiques) (D'après Marques-Deak A. et al.; 2005)

A présent que les bases mécanistiques des interactions neuro-immunes ont été posées, et qu'il devient envisageable que des processus cognitifs et émotionnels puissent avoir des répercussions au niveau cellulaire et moléculaire, il s'agit d'en évaluer la portée sur le plan physiologique, voire physiopathologique. Une conception intégrée de la neuroimmunomodulation ne peut en effet s'envisager qu'au travers du développement de modèles d'étude *in vivo*, fiables et reproductibles. Les modèles lésionnels observant les conséquences immunitaires de lésions du SNC, a déjà offert une démonstration directe des relations entre cerveau et immunité. L'utilisation de « modèles fonctionnels, remplaçant ces interactions dans la dynamique de réponses de l'organisme à des stimulations de son milieu interne ou externe, apporte des arguments indirects » par le biais de situations où les deux systèmes sont mobilisés de façon conjointe (Deleplanque B., Thèse 1995). Depuis de nombreuses années, et avant même la naissance officielle de la PNI, les recherches dans le champ psychosomatique ont multiplié les supports d'étude (Annexe 19). La Figure 13 (page suivante) montre les différents facteurs comportementaux et psychologiques étudiés par la PNI pour leur influence sur l'immunité. Ces paramètres et/ ou situations seront présentés dans les deux prochains chapitres de cette thèse.



**Figure 13**  
**Facteurs psychologiques et comportementaux étudiés par la PNI pour leur impact sur l'immunité.**

Les jeunes enfants et les personnes âgées représentent des tranches de la population particulièrement vulnérables en raison de leur 'statut immunitaire' (immunité immature ou sénescence) (*Adapté de l'article de Coe C.L. et al.; 2007*)

## **Chapitre 5 : LE STRESS COMME MODÈLE D'ÉTUDE PRINCIPAL DE LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE**

*« Aussi le stress est- il une illustration de la médecine totale, de la psychosomatique. Face à des philosophies ou des religions qui les dissocient, il réunifie le corps et l'âme. »* (Fauvet, 1980) (citation tirée de l'ouvrage « Le stress permanent » p.55)

Le stress et ses conséquences sur l'immunité et/ou la susceptibilité aux maladies constitue un sujet d'étude très exploité par la PNI, dans sa recherche de modèle illustrant la problématique corps - esprit.

Stress aigu, chronique, stress cognitif, non cognitif, stress psychique, stress biologique, stress expérimental, syndrome de stress post-traumatique... nombre de publications abordent cette thématique d'un point de vue clinique et physiopathologique.

Il est vrai pourtant que la notion de stress est un concept vague, un peu fourre-tout. Tellement vague qu'il est difficile de trouver des consensus clairs concernant sa définition, sa classification, ses modes d'évaluation et son intensité. Derrière ce terme se cachent différents troubles psychiques, situations sociales, relationnelles ou environnementales...

Avant de s'intéresser aux conséquences du stress sur l'immunité, voire la santé, il sera important de dresser un rapide historique de ce concept, de cadrer le propos en définissant les différents types de stress et en présentant les modèles expérimentaux ou semi-expérimentaux permettant son étude.

Les voies d'interaction et de régulation décrits dans les chapitres précédents permettront de mieux appréhender les mécanismes en cause et de comprendre que la physiopathologie peut résulter d'un dysfonctionnement des processus régulateurs inter et intra-systémique.

### **5.1. LE CONCEPT DE STRESS**

#### **5.1.1. Bref historique**

La notion de « stress » vient du latin « *stringere* » qui signifie « rendre raide » « serrer » « presser ». Au 14<sup>ème</sup> siècle, un auteur anglais (R.Mannynge) parle déjà du stress (Wikipedia). Ce n'est pourtant qu'en 1936 que le professeur H. Selye de Montréal, en s'inscrivant dans la lignée de grands physiologistes comme C. Bernard ou W. Cannon, diffusa ses premières observations sur la réaction d'alarme. Un peu plus tard, en 1948, il exposa le syndrome général d'adaptation avec ses aspects biochimiques et son mécanisme endocrinien. Les

psychologues furent pratiquement les seuls à s'intéresser à ces travaux jusqu'à ce que les progrès réalisés dans les domaines de la neuroendocrinologie et de l'immunologie permirent de décrire l'état de stress en termes physiologiques et d'aborder ses mécanismes de façon expérimentale.

#### 5.1.2. Vers une définition du stress

Le terme de stress est ambivalent car il désigne à la fois les agents à l'origine de cet état et les réponses de l'organisme aux stimuli de stress. Dans la pratique, ces deux aspects sont souvent largement confondus. Du coup dans les années 1970, Selye étoffa ce concept en distinguant les perturbations appliquées à l'organisme (= « stressor » : agent stressant) et les réponses comportementales et internes de l'organisme visant le maintien de l'homéostasie (= « stress response »).

Le stress pourrait donc se définir au final comme l'interaction entre une force et la résistance de l'organisme à cette force = le complexe « agression-réaction » : « the reactions of the body to forces of a deleterious nature, infections and various abnormal states that tend to disturb its normal physiological equilibrium (homeostasis) » (Kort W.J., 1994).

#### 5.1.3. Les facteurs de stress

Ces facteurs peuvent se subdiviser en deux catégories : les stimuli cognitifs (qui seront plus spécifiquement développés dans les paragraphes suivants) et les stimuli non cognitifs.

- Les stimuli cognitifs sont perceptibles par les organes des sens/ le cerveau. Ils sont de nature psychologique (période d'examen, divorce, veuvage, rupture sentimentale, décès, maladie, licenciement, déménagement) ou environnementale (chaud/froid, agents toxiques, radicaux libres, allergènes...) (Annexe 20). En 1967, Holmes et Rahe établissent une échelle des facteurs de stress psychologiques où les événements de vie sont cotés de 11 à 100 (100 correspond à l'état de stress maximal = perte du conjoint) (Annexe 21)

- Le concept de stimuli non cognitifs fut exposé en 1984 par Blalock, et a déjà été brièvement évoqué précédemment. Partant du principe que les cellules immunitaires secrètent le même type de molécules que le système endocrinien et répondent à des messenger communs, Blalock propose que le SI fonctionne comme un organe sensoriel réagissant à des facteurs de stress non reconnus par le SNC (au moins consciemment) ou non perçus par les organes des sens « classiques » : il pourrait s'agir d'infections par des virus, des bactéries, de tumeurs, de lésions tissulaires, de dérèglements hormonaux ... (Blalock J.E., 1984b). Il existerait ainsi un axe lympho-corticotrope dans lequel les cellules immunitaires jouant le

rôle d'organe sensoriel à divers stimuli stressant, permettraient le déclenchement d'une réponse au stress.

#### 5.1.4. La réponse au stress

Elle comprend trois phases :

- La phase d'alarme, également appelée phase de choc, qui peut durer de quelques minutes à 24 heures. Lors d'une exposition soudaine à un choc, l'organisme va tout faire pour s'adapter à la situation et met en place des phénomènes généraux non spécifiques. Ce type de stress provoque une réaction immédiate (une dizaine de secondes) du SNS, et une réaction différée (une dizaine de minutes) de type neuroendocrinien. Les modifications biologiques observées (augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, redistribution du sang vers les muscles, stimulation de la glycogenolyse, de la gluconéogenèse et de la lipolyse..) sont principalement liées à la libération des CA (Galinowski A. et Lôo H.; 2003).

- La phase de résistance au cours de laquelle l'organisme tente de s'adapter à la situation pour rétablir l'homéostasie. La résistance vis-à-vis de l'agent stressant impliqué s'accroît, mais en même temps l'organisme devient plus sensible à l'influence d'autres agents stressants. Cette phase d'adaptation fait intervenir l'axe HPA, activé à partir du NPV.

- La phase d'épuisement : Si le stress persiste, l'organisme s'épuise à force de fonctionner à plein régime. La colère, la dépression ou le sentiment d'impuissance apparaissent. Le corps ne peut plus compenser les dépenses énergétiques, les défenses immunitaires faiblissent et fragilisent l'individu face aux attaques extérieures. Les mécanismes de défense active arrivent à saturation ce qui peut conduire au développement de maladies (ulcères, maladies cardio-vasculaires, HTA, asthme, troubles gastro-intestinaux...) voire même dans certains cas extrêmes à la mort.

## 5.2. APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES ET EXPERIMENTALES

### 5.2.1. Types de stress

Tout d'abord, il est important de rappeler qu'il existe des stress « positifs » ou « favorables » = « *eustress* » en anglais et des stress « négatifs » ou « défavorables » = « *distress* ». Les stress positifs poussent l'individu à dépasser ses limites ; c'est la fameuse montée d'adrénaline consécutive à un saut en parachute ou à un discours en public, par exemple. Les stress négatifs quant à eux inhibent l'individu, le fragilisent, le rendent anxieux, déprimé.

C'est plutôt à ces phénomènes de « *distress* » et aux répercussions sur l'immunité de stress psycho-émotionnels que la PNI s'intéresse. Cette discipline distingue ainsi en fonction de leur nature et de leur sévérité :

- Les stress aigus ou les stress à court terme, qui correspondent à des événements ponctuels, non répétés et qui ne se prolongent pas dans le temps (durée : moins d'une heure pour les stress aigus ; de plusieurs jours à un mois pour les stress à court terme).

Les périodes d'examens, principalement pour des étudiants en médecine, des exercices de calcul mental, ou des discours en public constituent les événements les plus fréquemment utilisés par la PNI.

- Les stress chroniques ou à long terme : il s'agit de stress répétés ou étalés sur une longue période (plus d'un mois en général). La personne sujette à ce type de stress ressent souvent des difficultés ou une incapacité à y faire face (en anglais, le mot « *coping* » désigne les stratégies d'adaptation individuelle mises en œuvre face à un stress).

Les modèles d'études récurrents correspondent aux personnes s'occupant d'un conjoint ou d'un proche atteint de démence (maladie d'Alzheimer en général) ou de schizophrénie, aux chômeurs de longue durée, aux deuils, aux divorces, aux personnes seules ou bénéficiant d'un faible support affectif. Mais les chercheurs se penchent également sur des cas extrêmes et particuliers, comme les victimes d'attaque terroriste ou de catastrophes naturelles (inondations, ouragans), les prisonniers de guerre, des situations de surmenage physique ou d'épuisement professionnel (« *burn out* » en anglais)...(Kiecolt-Glaser J.K.*et al.*; 2002).

De nombreuses sous classifications relatives à ces deux types de stress existent : stress sévères, modéré, évitables, non évitables, physiques versus psychologiques...

### 5.2.2. Méthodes et paramètres d'études

La PNI se base sur les résultats d'études expérimentales ou semi-expérimentales.

Les protocoles semi-expérimentaux chez l'homme ou l'animal se sont construits grâce à la survenue d'événements de vie particuliers au cours desquels ont été mesurés des paramètres immunitaires. On retrouve les événements/changements de vie ou panel de situations cités ci-dessus (deuil, chômage, examens...)

Les protocoles expérimentaux sont menés chez l'homme ou chez l'animal dans des conditions de contrôle beaucoup plus rigoureuses. Les temps d'exposition, la nature, la durée répondent à des critères bien précis. Les études menées en laboratoire sur des souris se rapportent souvent à des cas de stress aigu (test de la nage forcée, alternance de périodes nuits jour, chocs électrique, stress de contention = « *restraint* »...) mais également à des modèles de stress

chroniques (chocs électriques aléatoires et inévitables conduisant à une situation de désespoir appris = « *learned helplessness* » ou modèles de défaite sociale chronique = « *social disruption* »). De niveau modéré, ces tests offrent une meilleure fiabilité, une plus grande reproductibilité et sont plus facilement extrapolables à des situations type vécues par l'homme. La sujétion de l'animal à des stress trop importants aboutirait de toute façon à des comportements d'habituation ou d'adaptation, difficilement interprétables.

Pour étudier le niveau de stress, les chercheurs effectuent des dosages des taux de catécholamines (Adrénaline et NAd) et de cortisol. Ceci est surtout vrai pour l'étude de stress aigus, car on le verra par la suite, les stress chroniques s'accompagnent d'une diminution des taux de cortisol.

Pour évaluer la réponse immunitaire, les chercheurs s'intéressent principalement :

- A l'activité cytotoxique des cellules NK et des LT
- Au nombre de leucocytes circulants (NK, lymphocytes, neutrophiles...)
- Aux réponses prolifératives suite à des stimulations mitogéniques
- Aux réponses anticorps
- Aux taux de cytokines inflammatoires et non-inflammatoires ou à la balance Th1 *versus* Th2

### **5.3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CONSÉQUENCES SUR L'IMMUNITÉ CHEZ L'HOMME**

#### **5.3.1. Maladies infectieuses**

##### **5.3.1.1. Susceptibilité/ Sévérité des infections**

En inoculant cinq souches de virus respiratoire syncytial à des volontaires sains, Cohen *et al.* mettent en évidence dès 1991 un risque accru de développer une infection respiratoire aiguë chez les individus stressés. De même, la probabilité d'attraper un simple rhume est beaucoup plus importante pour des personnes en situation de conflit familial ou professionnel (Cohen S. *et al.* ; 1991 – 1998 ; Sheridan J.F. *et al.*; 1994). Quant aux manifestations cliniques, le stress exacerbe l'intensité et la durée des symptômes observés (production de mucus, écoulement nasal...).

Les perturbations immunitaires engendrées par des stress psychologiques sont donc telles qu'elles augmentent la susceptibilité et la sévérité des infections virales, phénomène majoré chez les individus fragilisées (personnes âgées, immunodéprimés..).

#### 5.3.1.2. Réactivation virale

Le contrôle de la réactivation de virus latents tels que le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou l'HSV-1 est sous dépendance de l'immunité cellulaire. Un état d'immunodépression, comme observé chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou des transplantés, peut se traduire –si primo-infection il y a eu- par des poussées d'herpès ou le développement d'une maladie d'Epstein-Barr (Sheridan J.F. *et al.*; 1994 ; Yang E.V. et Glaser R. ; 2002 ; Kemeny M.E. et Schledowski M. ; 2007).

Le stress favorise la réactivation de ce type de virus. Des dosages sanguins effectués sur des étudiants en médecine en période d'examens ou des personnes s'occupant de malades d'Alzheimer montrent une augmentation des taux d'IgG anti-HSV ou EBV, une baisse de l'immunité cellulaire ainsi qu'une réduction de la réponse des lymphocytes CD8+ mémoire.

L'équipe de R. Glaser a cherché à savoir si tous les types de stress conduisent à une réactivation virale, et ont soumis des souris à des stress physiques ou sociaux. Dans les deux cas, l'axe HPA se trouve activé. Cependant seul le stress à composante sociale entraîne une réactivation de l'herpès virus chez 40% des souris primo-infectées (Padgett D.A. *et al.* ; 1998).

Cette première observation a ensuite été confirmée chez l'homme, sur des étudiants d'une prestigieuse université américaine (West Point) (Glaser R. *et al.* ; 1999). Il s'avère donc que, selon les types de contraintes ou de pression subies, les perturbations neuro-endocrines, neuro-comportementales et neuro-immunologiques ne soient pas les mêmes. Un stress de nature psychologique créerait un terrain favorable à la réactivation et la réplication de virus dormants, ce qui n'est pas le cas de stress de nature purement physique.

#### 5.3.1.3. Réponses à la vaccination

Les vaccinations menées chez des personnes stressées se révèlent moins efficaces, sur le plan qualitatif et quantitatif. Dans le cadre d'une vaccination anti-grippale, les femmes s'occupant de leur conjoint atteint de la maladie d'Alzheimer présentent une réponse humorale amoindrie par rapport à celle de femmes du même âge, mais sans personne à charge (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*; 1996 ; Vedhara K. *et al.*; 1999a). De la même façon, dix semaines après avoir été immunisées contre la rubéole, les jeunes filles dont les taux d'anticorps sont les moins élevés sont celles ayant le moins confiance en elle et les plus pessimistes (Morag M.*et al.*; 1999).

Si le niveau de protection assuré par le vaccin est moindre, les délais de séroconversion sont rallongés et la durée de couverture vaccinale limitée : c'est ce qu'ont constaté plusieurs auteurs, après avoir immunisé des individus en situation de stress chronique avec un vaccin

anti-pneumocoque ou des étudiants en médecine (toujours eux !) à l'aide d'un vaccin recombinant anti-hépatite B (pour revue : Kiecolt-Glaser J.K. *et al.* ; 2002 ; Yang *et al.* ; 2002).

En définitive, les réponses post vaccinales sont donc moins importantes, plus lentes à se mettre en place et moins stables dans le temps.

D'autres études ont néanmoins conclu à une augmentation des réponses anticorps (Cocke R. *et al.*; 1993 ; Wood P.G. *et al.*; 1993). Il se peut donc qu'il existe une fenêtre précise pendant laquelle la réponse humorale serait altérée par le stress. Lors d'une réponse primaire, l'exposition au stress dans les 24H précédant ou suivant la vaccination constituerait une période critique.

Pour terminer, S. Cohen passant en revue l'ensemble des données portant sur les réponses anticorps suite à des stress psychologiques, conclue à l'impact délétère du stress sur les réponses secondaires, très peu sur les réponses primaires. Cela signifierait du coup que le stress pourrait inhiber l'action des lymphocytes mémoire (Cohen S. *et al.*; 2001).

#### 5.3.2. Stress et cicatrisation

Le stress a été identifié comme un cofacteur potentiel pouvant entraver les processus de cicatrisation, dans le cas de blessures ouvertes. Les délais de cicatrisation sont 24% à 40% plus longs chez des femmes s'occupant de personnes souffrant de démence que chez des femmes « contrôle » non stressées (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*; 1998). Le stress psychologique et les conséquences délétères du cortisol sur la production locale des cytokines pro-inflammatoires (diminution des taux d'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ , IL-8, TGF $\beta$ , et TNF) pourraient expliquer ce phénomène (Annexe 22). Du coup, plus les patients appréhendent leur opération et sont stressés, plus ils augmentent leur chance de développer des complications post-opératoires, d'être hospitalisés plus longtemps ou de devoir subir une seconde opération chirurgicale (Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K., 2005).

#### 5.3.3. Stress et cancer

Le cancer est une maladie multifactorielle. L'alimentation, la pollution, l'utilisation de produits cancérigènes, les pathologies virales ou infectieuses, l'alcool, le tabac, les facteurs génétiques... sont autant de facteurs incriminés dans le développement de cette pathologie. Depuis une trentaine d'années la PNI s'intéresse aux éventuelles interactions entre le stress et cancer à travers une discipline toute nouvelle : la psycho-oncologie.

Le sujet de ce travail n'est pas de présenter de façon exhaustive les différentes théories et études menées dans ce vaste domaine. Néanmoins, la volonté de mieux comprendre les facteurs déclenchants (qui ne connaît malheureusement de personnes atteintes d'un cancer dans son entourage proche) ainsi que celle d'illustrer les relations Psyché-Soma sous tendues méritent de dresser un rapide état des lieux des connaissances actuelles sur ce sujet.

De nombreux malades rapportent avoir vécu des évènements de vie significatifs voire traumatisants (communément appelés « *significant life events* ») dans les années précédant la survenue de leur cancer : divorce, décès ou maladie d'un proche, accident, échec personnel ou professionnel... Intuitivement, ces personnes attribuent volontiers leur maladie au stress engendré par ces évènements et à leur incapacité à y faire front ou à en parler.

Dans sa théorie de la « Médecine Nouvelle » le Docteur Hamer (condamné depuis pour pratique illicite de la Médecine et emprisonné à plusieurs reprises) a même développé une loi d'Airain du cancer : ce dernier serait lié à un choc psychique, inattendu, « conflictuel, dramatique et vécu dans l'isolement » nommé DHS (pour Dirk Hamer Syndrome). La localisation et le type de tumeur seraient quant à eux déterminés par la nature du choc subi (cancer du sein en cas de conflit avec l'enfant et le mari ; cancer du col de l'utérus ou de la prostate suite à un conflit d'ordre sexuel...) (d'après l'ouvrage de G. Mambretti et J. Seraphin « La médecine sens dessus dessous : Et si Hamer avait raison ? »).

Qu'en est il donc exactement et quels sont les mécanismes avancés ?

Pour étudier de façon rationnelle et scientifique l'influence de stress psycho-émotionnels sur l'incidence et la progression des cancers, les chercheurs doivent faire face à de nombreux obstacles : l'étiologie, la stratégie thérapeutique mise en œuvre, les biais induits par les nombreux effets indésirables des médicaments anticancéreux, le type de tumeur, le stade d'évolution... Il semble toutefois que les cancers induits par des carcinogènes environnementaux (*e.g.* cancer du poumon) soient moins influencés par des facteurs psychologiques que les cancers associés à des virus (EBV, papillomavirus, virus de l'hépatite B et C...) (Kiecolt-Glaser J.K. et Glaser R. ; 1999, Antoni M.H. *et al.* ; 2006) ou des cancers de type hormono-dépendants (cancers du sein ou de la prostate par exemple).

En 1998, une étude menée sur 116 femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour un cancer du sein montre une corrélation entre le niveau de stress et les perturbations immunologiques suivantes : baisse des réponses lymphoprolifératives, diminution de la lyse et des réponses NK à l'INF- $\gamma$  (Andersen B.L. *et al.*; 1998).

Quand on sait qu'une suppression de l'immunité cellulaire augmente l'incidence de certains types de tumeurs (leucémies, maladies lymphoprolifératives chez les transplantés, sarcome de Kaposi, ou EBV-associated-B-cells chez les patients sidéens) et que les cellules NK luttent contre la progression et la dissémination des métastases, on peut envisager que des stress psychologiques, de par leur effet inhibiteur sur l'immunité spécifique et la cytotoxicité des cellules NK, puissent servir de co-facteurs aggravants dans la physiopathologie cancéreuse (Levy S. *et al.* ; 1984 ; Takeuchi H. *et al.* ; 2001).

En plus des altérations sur le plan immunitaire, la PNI étudie de près d'autres mécanismes cancérogènes potentiellement induits ou favorisés par le stress, comme les modifications hormonales, l'altération des phénomènes de réparation de l'ADN et d'apoptose, l'augmentation des mécanismes d'angiogenèse, ou l'accroissement des processus d'échanges de chromatides sœurs, (Kiecolt-Glaser J.K. et Glaser R., 1999 ; Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K.; 2005) (Annexe 23).

D'un autre côté, plusieurs études n'ont pas réussi à démontrer la moindre influence du stress ou d'un choc émotionnel sur le risque de développer une tumeur maligne au niveau du sein (Mc Gee R.; 1999 ; Petticrew M. *et al.*; 1999) ou sur la survie au cancer (Li J. *et al.*, 2003). Comme le souligne T. Janssen dans son ouvrage « La Solution Intérieure », « la majorité des publications concluent que d'un point de vue rigoureusement scientifique, la preuve d'une relation entre un stress particulier et le cancer n'existe pas ». Il n'existe donc pas non plus d'arguments directs d'une relation de cause à effet entre un stress psychologique, l'immunodépression induite et l'apparition ou l'évolution d'un cancer (Armaiz-Pena G.N. *et al.*; 2009). D'autant que chez les individus objectivement immunodéprimés (malades du SIDA ou patients traités par la ciclosporine), on observe certes des maladies lymphoprolifératives ou un cancer de Kaposi, mais pas plus de tumeurs solides (prostate, sein, côlon..). La survenue du cancer à la suite d'un épisode de stress intense ne serait il pas une parfaite expression du phénomène de « mémoire sélective » ou de halo? [le patient à qui est annoncé un diagnostic de cancer a en effet tendance à chercher une explication rationnelle, une sorte de « coupable » parfait et à reconstruire son passé] (Reiche E.M. *et al.*; 2004). Imputer la cause de la maladie à un évènement traumatisant ne répond il pas à l'aspiration purement humaine de trouver un sens à la vie et ses épreuves ? La dépression fréquemment citée par les malades dans la pathogenèse de la maladie ne serait elle pas plutôt la simple conséquence des perturbations endocriniennes, nerveuses et immunitaires induites par la tumeur ?

En l'état actuel des connaissances et en considérant la multiplicité des agents ou des facteurs physiologiques et comportementaux à risque, il serait déraisonnable et certainement très simpliste de limiter l'étiologie des cancers aux stress psychologiques. On ne peut objectivement nier les corrélations entre stress, altération des processus de réparation cellulaire, défaut d'élimination des cellules anormales par les cellules NK et carcinogénèse. Mais corrélation ne signifie pas causalité.

Pour avancer sur cette question, il serait primordial de mettre en place des études de cohorte prospectives pendant de très nombreuses années, évaluant de façon précise le niveau de stress de chaque individu. Il faudrait être capable de distinguer les effets directs et indirects du stress, correspondant par exemple aux mauvaises habitudes de vie fréquemment adoptées en période de stress (tabac, alcoolisme, sommeil perturbé...). Il faudra donc encore beaucoup de temps avant de tirer des conclusions sur le rôle exact du stress dans la pathologie cancéreuse.

#### 5.3.4. Stress et inflammation

Le stress augmente la production des cytokines pro-inflammatoires, notamment celle de l'IL-1 et de l'IL-6 par les cellules immunitaires activées (mitogènes, LPS..) *in vitro* (Stark J.L. *et al.*; 2001). Cette exacerbation des processus inflammatoires pourrait s'expliquer par l'activation des voies du facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) (Bierhaus *et al.*; 2003), par l'augmentation de la réactivité inflammatoire des cellules immunitaires au niveau systémique ou encore la libération locale de CRH par les terminaisons nerveuses périphériques (Elenkov I.J. et Chrousos G.P. ; 1999). Le stress induit également un état de résistance aux GC (Stark J.L. et coll. ; 2001 ; O'Connor K.A. *et al.* ; 2003). Chez l'animal par exemple, un stress social chronique ou l'application de chocs électriques diminuent la sensibilité des cellules à l'effet anti-inflammatoire des GC ; ce qui se traduit par un moindre effet inhibiteur de ces hormones sur la production des cytokines inflammatoires et la prolifération des cellules immunitaires (Kiecolt-Glaser *et al.*; 2002 ; Thèse de Merlot E. ; 2003). Ce phénomène, en plus de n'être pas systématique (il dépend du type cellulaire et du compartiment étudié) reste cependant transitoire (Avitsur R. *et al.*; 2002).

Les stress physiques et psychologiques peuvent également entraîner des augmentations transitoires des cytokines pro-inflammatoires d'origine non immune, surtout celle de l'IL-6 (Zhou D. *et al.*, 1993 ; Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K.; 2005). Les mécanismes en jeu et l'origine cellulaire de ces cytokines ne sont pas encore élucidés. De même, les conséquences cliniques et physiologiques de cette élévation restent méconnues. D'une part, l'IL-6 est une substance pyrogène : elle pourrait expliquer les phénomènes d'hyperthermies consécutives à

un stress. D'autre part, cette cytokine induit la sécrétion des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, notamment celle de la protéine C-réactive par les hépatocytes, dont la fonction est de terminer la réponse inflammatoire et de protéger l'organisme contre les effets négatifs de l'inflammation tels que l'oxydation.

L'augmentation concomitante de protéine C-réactive et d'IL-6 pourrait en tout cas expliquer la physiopathologie de certaines maladies liées à l'âge (maladies cardio-vasculaires, ostéoporose, arthrite, diabète de type-2, maladie d'Alzheimer, maladie parodontale..) et certains cancers (leucémies lymphoïdes chroniques, myélome multiple, lymphome non hodgkinien par exemple) (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*; 2003). L'IL-6 serait même un « marqueur global d'une détérioration imminente de l'état de santé chez les sujet âgés » (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*; 2002).

A l'inverse cependant, le stress diminue la production locale des cytokines pro-inflammatoires au niveau de la peau : on a décrit ce phénomène dans le cadre des processus de cicatrisation.

Au final, les effets du stress sur l'inflammation sont relativement disparates : ils dépendent du compartiment de l'organisme auquel on s'intéresse (immunité systémique ou des muqueuses - pulmonaires, digestives ou cutanées), du type cellulaire et de la nature du stress.

#### 5.3.5. Stress et maladies auto-immunes

Le stress favorise le développement et l'aggravation de la symptomatologie de certaines maladies auto-immunes comme l'arthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. L'une des pathologies la plus étudiée est la PAR pour laquelle la plupart des études de cohorte ont établi une corrélation entre la survenue d'évènements stressants aigus et l'induction ou la poussée de la maladie. Les mêmes observations ont été faites dans le cadre de la maladie de Basedow, du diabète auto-immun et de la sclérose en plaques (Vuitton D.A. et coll. ; 1999).

Parmi les causes avancées, un dysfonctionnement des balances endocrines et immunitaires, un défaut de sécrétion du cortisol, une expression préférentielle des récepteurs  $\alpha$  plutôt que  $\beta$ -adrénergiques et une perturbation des cascades de signalisation intracellulaire liées aux adrénorécepteurs (Kemeny M.E. ; 2007). Plus précisément, dans la PAR, il existe une relation directe entre l'évolution de la maladie, le stress et des paramètres immunologiques comme la concentration sérique en récepteurs pour l'IL-2. Enfin, l'influence hormonale la plus décrite est celle de prolactine : de nombreuses études montrent une association entre les taux de cette hormone, la présence d'anticorps anti-noyaux ou anti-ADN natifs et/ou la survenue et la sévérité d'un lupus (pour revue : Vuitton D.A. et coll. ; 1999).

### 5.3.6. Stress et vieillissement

Le stress chronique pourrait être associé au vieillissement prématuré du SI. Au niveau cellulaire, ceci se traduit par exemple par un raccourcissement des télomères, une diminution de l'activité de la télomérase, et une augmentation du stress oxydatif. Pour Robert Barouki, enseignant chercheur de la faculté René Descartes à Paris, « tout se passe comme si on avait un « capital stress » qui, lorsqu'il est épuisé, conduit au vieillissement. ». Ainsi, toute condition (environnementale ou génétique) qui augmente l'exposition à des agressions (oxydantes ou non) ou qui diminue les capacités de défenses ou de réparation, devrait se traduire par un vieillissement accéléré (Barouki R. ; 2006).

## 5.4. LES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN JEU

La Figure 14 ci-après récapitule les voies de communication et d'interaction engagées entre le SNC et le SI dans le cadre de la gestion du stress. Ces mécanismes reflètent en grande partie les principes présentés au cours des chapitres précédents :

❶ **Régulation directe de l'immunité par le SNC via l'innervation sympathique** : l'action des CA sera plutôt stimulante dans les stress aigus (augmentation transitoire des taux de cellules NK et des CTL, des cytokines de type 2, et stimulation des réponses humorales) mais elle pourra aussi être immunosuppressive (inhibition de la prolifération mitogénique des LT, de la réponse cellulaire et action anti-inflammatoire). Les bénéfices d'un stress aigu, qui sont parfois avancés, sont encore loin d'être certains (Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K., 2005).

En mode chronique, les CA ont une action clairement inhibitrice sur la réponse cellulaire, l'activité des cellules NK et sur la balance Th1/Th2, ce qui explique pour partie le développement d'une immunodépression en périphérie.

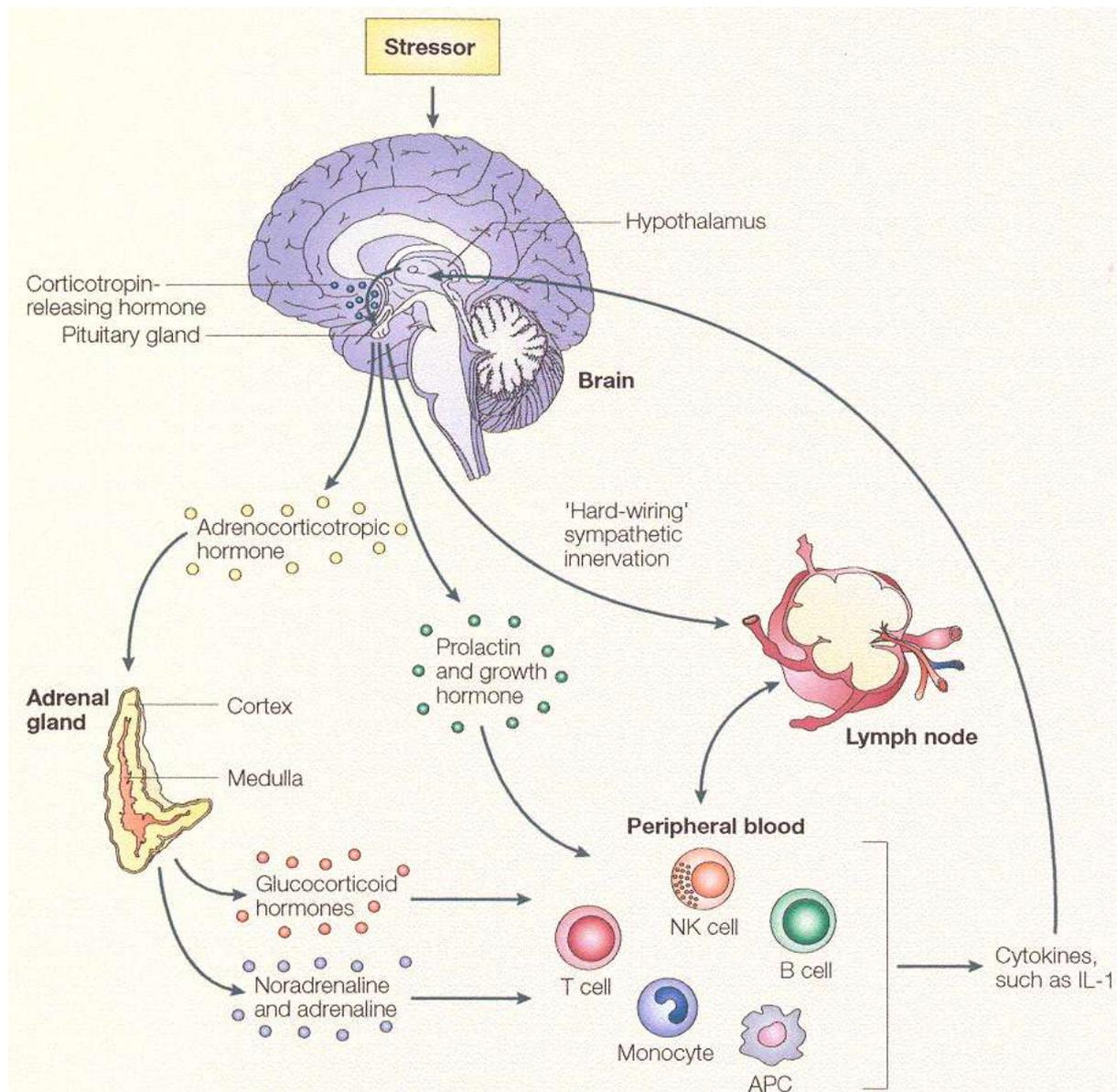
❷ **Régulation indirecte de l'immunité via le système neuro-endocrinien** : axes HPA et SAM. Les glucocorticoïdes (GC) permettent de contenir la réaction immunitaire, via leurs propriétés immunosuppressives et leur effet anti-inflammatoire. Dans le cadre de stress chronique, le rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe corticotrope perd de son efficacité, et les taux de cortisol restent à des niveaux élevés. On parle d'hyperactivité corticotrope. Néanmoins, de nombreuses études s'interrogent sur l'intérêt de doser le cortisol pour établir le lien entre stress chronique et immunosuppression. En effet, dans certains cas, des stress chroniques se caractérisent par des taux élevés en GC sans atteinte de la fonction immunitaire. Ou encore parfois, la suppression des fonctions surréna

liennes n'abolit pas les conséquences immunitaires du stress. « L'influence des GC reste ainsi difficile à apprécier non seulement dans le contexte d'une réponse sécrétoire aiguë mais encore plus dans des états d'imprégnation haute ou basse chronique » (Deleplanque B. ; Thèse 1995). S'ils sont impliqués, d'autres facteurs ne seront pas à négliger dans les associations comportements immunité.

L'activation des autres systèmes hormonaux (GH, PRL, ACTH, glucagon, insuline,  $\beta$ -endorphine, hormones thyroïdiennes ou sexuelles...) semble moins déterminante dans le cadre de l'immunomodulation (Galinowski A. *et al.*; 2003). A titre de rappel, la GH, la PRL ou l'insuline ont un effet globalement immunostimulant, les androgènes ou la progestérone un effet immunodépresseur.

Enfin, certaines études ont cherché à savoir s'il existe une différence entre les situations dans lesquelles le sujet doit s'adapter à une réponse active et garde une possibilité de contrôle, et les situations dans lesquelles il est réduit à la passivité et perd le contrôle. Comme le montre l'Annexe 24, les premières stimuleraient l'axe SAM et le SNS. Les secondes seraient caractérisées par l'activation de l'axe HPA et une élévation des GC.

☉ **Rétroaction du SI via le réseau cytokinique**, principalement l'IL-1 : Les cytokines inflammatoires, produites en périphérie lors d'une activation du SI, provoquent rapidement des effets systémiques (diminution des taux plasmatiques en zinc, fer, synthèse des protéines de la phase aiguë...) et centraux (comportement de maladie, fièvre, activation de l'axe corticotrope...). Les messages centraux et neuroendocriniens dirigés en retour vers les tissus immunitaires périphériques sont essentiellement inhibiteurs, de façon à ce que soit mis en place un contrôle de l'ampleur de l'intensité de la réponse immunitaire par le cerveau.



**Figure 14**

### Mécanismes physiologiques impliqués dans la réponse au stress

Tout facteur ou situation stressante pour l'organisme stimule l'axe HPA et l'axe SAM. Les cellules stéroïdogènes de la corticosurrénale produisent des GC, les cellules chromaffines de la zone médullaire de l'Ad et de la NAd, CA exerçant par ailleurs des effets directs via l'innervation des organes lymphoïdes. Les leucocytes expriment des récepteurs pour l'ensemble de ces hormones/ neurotransmetteurs. Ces interactions sont bi-directionnelles puisque les cytokines produites par les cellules immunitaires, notamment l'IL-1 sont capables de moduler l'activité du SNC ou de l'axe HPA (*Tiré de Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K.; 2005*)

## 5.5. LES DIFFICULTÉS ET LES LIMITES POSÉES PAR L'ÉTUDE DU STRESS

De nombreuses difficultés se présentent lorsqu'il s'agit d'étudier les effets de stress aigus et chroniques chez l'homme. D'abord dans quelle mesure les tests effectués sur des animaux sont-ils transposables à l'homme ? Les contraintes imposées à l'animal sont parfois

disproportionnées par rapport à des situations réelles auxquelles l'homme serait confronté. Ensuite, l'adaptabilité au stress semble inférieure chez l'homme comparativement à l'animal. L'extrapolation des données doit donc rester prudente.

Chez l'homme, les recherches sur le stress se heurtent à un problème majeur. Il est possible de quantifier le stress « objectif » (en terme de nature, de durée, d'intensité). Il existe en psychologie des échelles permettant aux patients d'évaluer ces niveaux de stress (Cornell Medical Index, le health opinion survey de Mac Millan, liste événementielle de Paykel..). Ce qu'il est beaucoup plus difficile de déterminer à *contrario*, c'est le niveau de stress « subjectif » = stress ressenti/ vécu de l'individu. A un même stress, des individus peuvent réagir de manière tout à fait différente. On réalise ainsi que ce qui importe n'est pas l'évènement en lui-même, mais la façon dont la personne va réagir à cet évènement, comment elle va s'y adapter et mettre en place des moyens pour le surmonter ; en bref, si elle va parvenir à le contrôler ou au contraire va le subir. Ce *coping* dépend d'un style psychologique et comportemental, d'un profil génétique et physiologique propre à chacun, mais il est surtout acquis (sous l'influence de l'histoire psycho-sociale, et ce dès la vie fœtale). Des évènements négatifs ne produisent donc pas forcément des troubles ou une détresse affective. La détresse se produit lorsque le stress est perçu comme « dépassant la possibilité individuelle d'y faire face » (d'après l'article de Thurin J.M. « Définition et effets du stress »).

Parmi les autres problèmes rencontrés, on peut citer les biais induits par les habitudes/comportements adoptés par chacun et qui peuvent influencer les paramètres de l'immunité (alcool, tabac...) - ce qui amène à distinguer les effets directs et indirects du stress - ou le fait que la majorité des études menées chez l'homme soient des études rétrospectives - ce qui diminue d'autant leur intérêt et leur fiabilité.

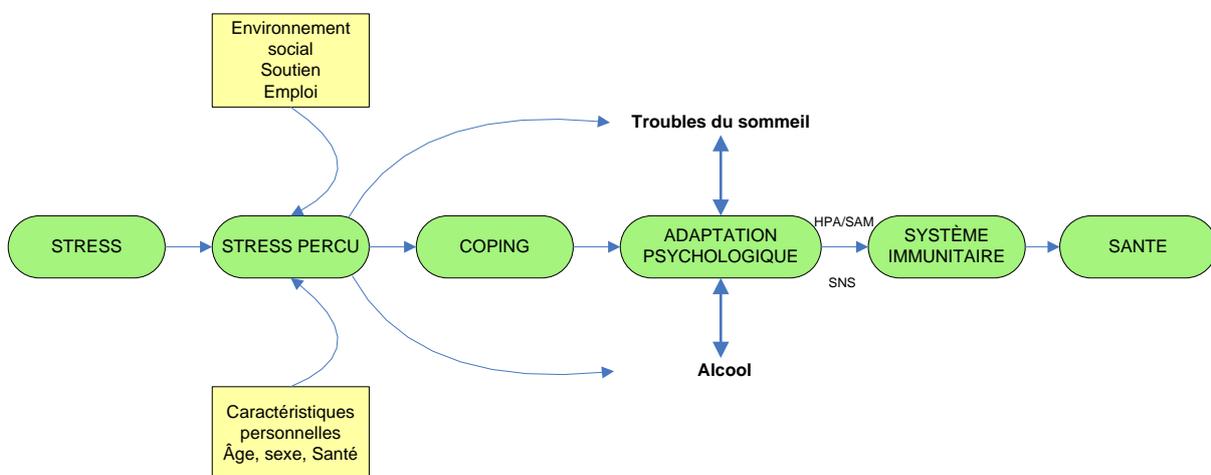
Enfin, observer des dysfonctionnements immunitaires fait s'interroger sur leur éventuelle signification adaptative. Les relations stress immunité ne constituent-elles qu'un épiphénomène au sein d'une réaction globale de l'organisme ou peuvent-elles être interprétées sur le plan physiologique ? Et encore plus (trop) loin : dans quelle mesure le stress et ses répercussions psychoimmunologiques peuvent ils être rendus responsables du développement de certaines pathologies ? Des hypothèses sont avancées mêlant des réponses psychologiques (d'ordre cognitif, émotionnel ou comportemental) et physiologiques. Cependant, compte tenu des connaissances actuelles, et comme on le verra dans le dernier chapitre consacré aux limites de la PNI, il est encore beaucoup trop tôt pour pouvoir apporter des réponses claires à ces questions. Comme le souligne sagement R.Ader, le père de la PNI : "The association between stressful life experiences and susceptibility to disease, and between stressful life

events and changes in immunocompetence do not establish a causal chain linking stress, immune function and disease” (Ader R.; 2000). La PNI observe des phénomènes ; mais doit rester prudente quant à leur interprétation. Si le stress conduit au développement de maladies, il n’intervient de toute évidence que dans un contexte multifactoriel.

## 5.6. CONCLUSION

L’étude du stress sur l’immunité d’abord, la santé ensuite, constitue un sujet très complexe. S’il ressort que les stress les plus délétères sont les stress chroniques - face auxquels les individus se sentent découragés et impuissants, et qui se reflètent sur le plan biologique, par des déséquilibres hormonaux, nerveux et immunitaires profonds - il reste difficile de tirer des conclusions objectives devant des résultats disparates, voire parfois contradictoires. Il serait donc naïf et grossier de vouloir raisonner de façon binaire (stress = immunodépression par exemple).

Face à la multiplicité des sources de variabilité (Annexe 25), Engel ou Irwin ont proposé un modèle d’étude bio-psycho-social (Figure 15), faisant intervenir la perception, l’environnement social, les caractéristiques personnelles et la nature du facteur de stress (d’après l’article de J.M. Thurin « Définition et effets du stress »; Harris J.C. ; 2009).



**Figure 15**  
**Modèle biopsychosocial du stress selon IRWIN**  
 (D’après l’article de J.M. Thurin « Définition et effets du stress »)

Cependant, la définition d’un profil global de modulation immunitaire, et l’attribution d’une signification adaptative à la séquence des évènements ne pourront se faire sans une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques en jeu.

Il n'empêche. Au début des années 1980, la PNI se heurtait au scepticisme de la communauté scientifique. En l'espace de trois décennies seulement, l'accumulation de preuves a assuré la crédibilité de cette discipline et démontré que l'action immunomodulatrice du stress était un phénomène non seulement vérifiable mais largement répliquatif/documenté. Le même constat peut être dressé lorsqu'on s'intéresse aux répercussions des émotions, de la personnalité ou des comportements sur l'immunité.

## **Chapitre 6 : LES ÉMOTIONS ET LEUR INFLUENCE SUR L'IMMUNITÉ : LES AVANCÉES EN TERME DE PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT**

*« Chaque patient porte en lui son propre médecin.*

*Nous donnons le meilleur de nous-mêmes lorsque nous permettons au médecin qui réside dans chaque malade de se mettre au travail »*

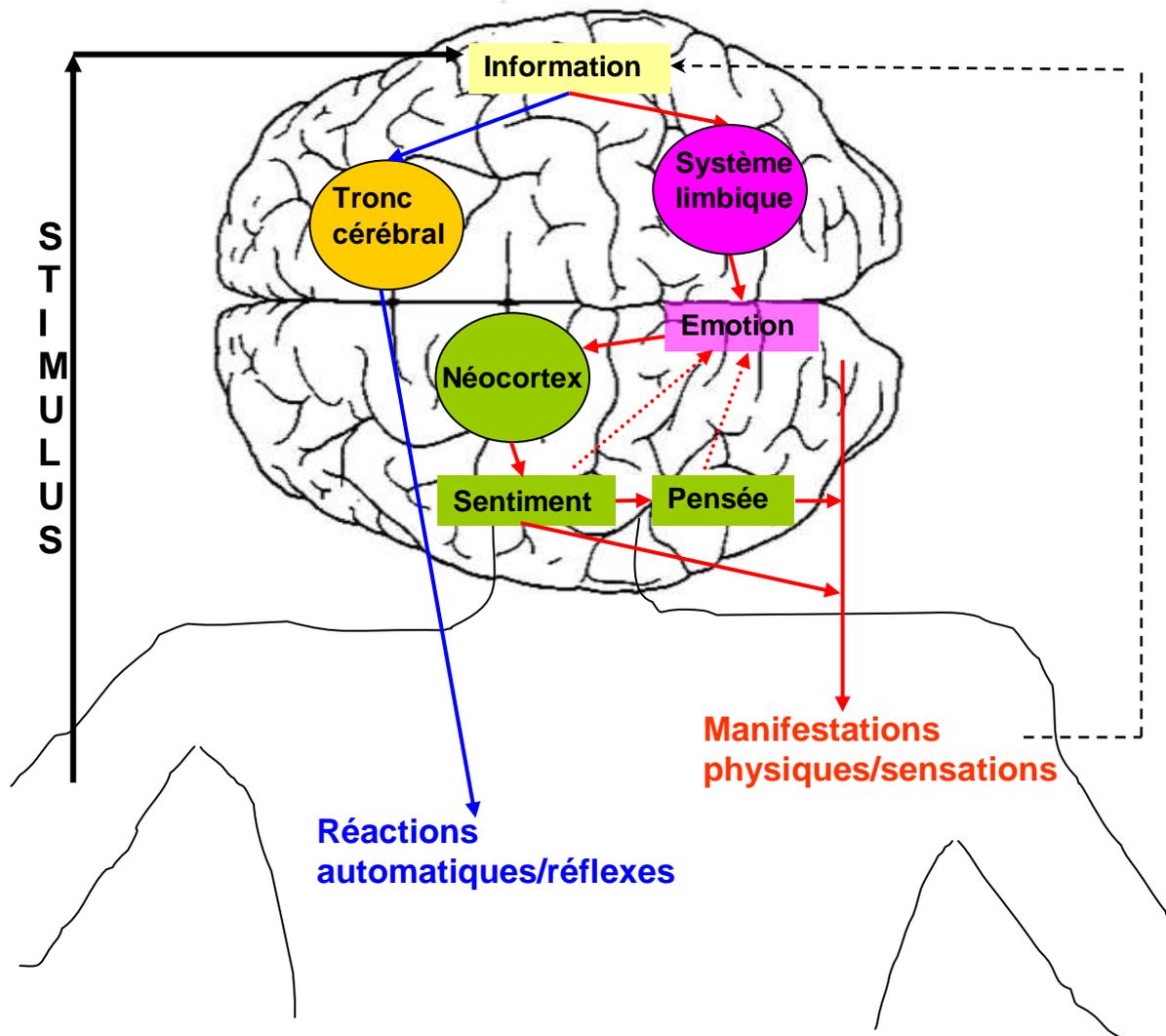
Conversation entre N.Cousins et A.Schweitzer (Psychosomatique et Guérison de S.Idelman, p.132)

### **6.1. NEUROPHYSIOLOGIE DES ÉMOTIONS**

#### **6.1.1. Du stimulus sensoriel à la naissance de la pensée**

Le cerveau agit comme centre intégrateur et comme décodeur des stimuli environnementaux. C'est lui qui transforme les informations remontant des organes des sens en émotions et en sentiments. La Figure 16 ci-après, élaborée d'après l'ouvrage du psychothérapeute T.Janssen « La Solution Intérieure », décrit les processus cognitifs en jeu.

Pour McWhinney, professeur émérite à l'université de Western Ontario à Londres, « la pensée immanente (= intégrée à la nature de l'être), apprend à reconnaître le monde en utilisant les sensations corporelles. Séparer la pensée des sentiments, et reléguer l'émotion à un rôle limité deviennent des arguments insoutenables devant la science de la cognition ». Depuis Freud, l'émotion fait en effet partie intégrante du processus de cognition, par le fait qu'elle donne un sens et une signification à l'expérience. La compréhension du monde est permise grâce à l'expérience corporelle interprétée à la lumière de l'histoire personnelle de chacun. Dans ce sens la métaphore de « corps-machine » est remplacée par celle de « pensée incarnée », celle du « corps et de l'esprit » par celle de « corps - esprit » ou de « biopensée » (McWhinney I.R. ; 1997). On est ainsi bien loin du paradigme cartésien, affirmant la toute puissance d'une pensée privée de l'expérience corporelle.



**Figure 16**

**Du stimulus sensoriel à l'élaboration de la pensée**

*Les informations issues du monde extérieur sont en premier lieu traitées au niveau du cerveau reptilien, qui réagit de manière instantanée selon des mécanismes réflexes pour préserver le maintien de l'équilibre corporel (→). Dans un second temps, l'information est transmise au niveau du système limbique où elle est traduite en émotion. Cette émotion consciente ou inconsciente va à son tour informer le corps en provoquant des manifestations physiques (rougeur, tremblement, frissons...). Ces sensations indiquent si l'expérience vécue est favorable ou non au maintien de l'homéostasie. L'émotion induite est enfin analysée au niveau du cortex où elle s'exprimera sous la forme d'un sentiment puis d'une pensée. Pensée qui pourra engendrer des émotions, des sentiments et des manifestations physiques (→).*

On voit bien par ce circuit fermé comment corps et esprit interagissent mutuellement en permanence. (d'après l'ouvrage de T.Janssen, « La Solution Intérieure »)

6.1.2. Les structures cérébrales impliquées

Au sein du circuit nerveux des émotions, le système limbique joue un rôle central. Le thalamus, qui reçoit en permanence les afférences sensorielles des différentes parties du corps, transmet l'information à l'amygdale et à l'hippocampe. L'amygdale, structure pivot dans la

gestion des réponses comportementales, végétatives et endocriniennes, donne une valeur émotionnelle à l'information, contrôle l'expression comportementale et stocke la mémoire émotionnelle des faits. L'hippocampe engrange la mémoire contextuelle. Concrètement, l'hippocampe permet par exemple de reconnaître une personne. Et l'amygdale dira si cette personne est sympathique ou au contraire antipathique. L'amygdale envoie ensuite des signaux d'alerte au corps en activant le SNA ainsi que l'hypothalamus et sa cascade d'hormones. Le thalamus communique enfin l'information aux aires corticales supérieures en charge de la représentation consciente des informations (visuelles, auditives, olfactives...) et de l'évaluation (lobe frontal).

Pour le neurobiologiste, J.Le Doux, auteur de « The emotional brain », certaines réactions émotionnelles se produisent avant même que l'individu en prenne conscience. Dans la description de la peur, il propose ainsi deux circuits neuronaux distincts, l'un conscient, l'autre inconscient. Dans le premier cas, les informations en provenance du monde extérieur sont reçues par le thalamus et transmises au cortex cérébral, avant d'atteindre les centres limbiques. Dans le deuxième cas, l'information est d'abord transmise au système limbique (amygdale) avant de gagner le cortex, ce qui permet la mise en place d'une réaction émotionnelle plus précoce, même si celle-ci s'avère peut-être inadaptée (Annexe 26).

### 6.1.3. Latéralisation des émotions

Depuis longtemps, on connaît la division du corps en deux parties : la partie gauche et la partie droite. La main gauche par exemple a toujours été considérée comme la main du cœur. Plus récemment, en étudiant l'activité électrique du cerveau, les scientifiques ont découvert que le cerveau gauche était activé lors d'opérations faisant appel à la logique, au calcul, au raisonnement analytique, à la parole, au séquentiel. Il reçoit en permanence les informations du monde extérieur qu'il tente d'analyser, de comprendre, de rationaliser. Il fonctionne à partir du détail et s'en sert pour aller vers la complexité. L'hémisphère droit est au contraire à l'écoute du soi, de ses émotions, de son intuition. Il est dit analogique et empirique. Il fonctionne plutôt sur la globalité, l'erreur, l'expérience, la déduction et permet d'avoir une vision d'ensemble. Siège du traitement de l'image et de la communication non verbale, il permet aux individus d'éprouver de l'empathie, de savoir s'ils peuvent faire confiance ou pas à leur entourage. Pour T. Janssen « Si l'hémisphère gauche était un mathématicien, le droit serait un poète » (La Solution Intérieure, p.59).

S'intéressant au rôle des hémisphères dans le traitement des émotions, Richard Davidson a démontré que des émotions positives suscitées par des images de beauté, d'amour, de paix

activent le cerveau gauche. A l'inverse, des images violentes, désagréables ou angoissantes à l'origine d'émotions négatives et/ou de stress stimulent l'activité cérébrale du cerveau droit. On retrouve une correspondance entre les structures cérébrales impliquées dans la gestion des émotions et la distribution intracrânienne des neurotransmetteurs. La dopamine -associée au plaisir et à la récompense- se retrouve en plus grande concentration au niveau du cerveau gauche. Tandis que NAd et sérotonine sont plus concentrées au niveau du cerveau droit. Enfin, le système parasympathique est activé préférentiellement par le cerveau gauche, le système sympathique par l'hémisphère droit.

#### 6.1.4. Les réactions neuro-endocriniennes et leur spécificité dans les processus émotionnels

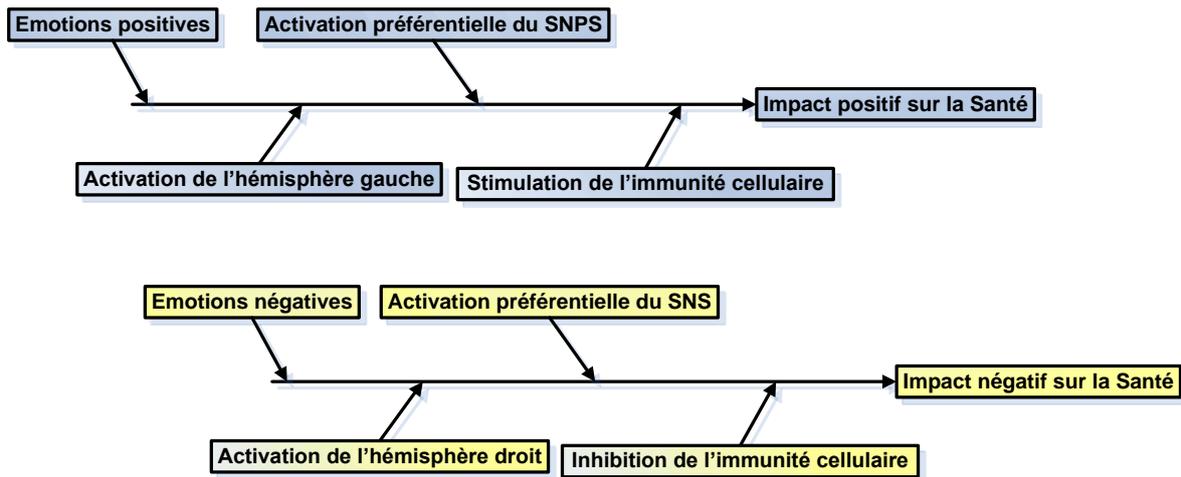
En plus des axes HPA, SAM, et du SNS largement décrits dans la réponse au stress, d'autres systèmes hormonaux sont mobilisés dans les processus émotionnels. Il s'agit des opioïdes endogènes, de la prolactine (dont la sécrétion est généralement augmentée), de l'hormone de croissance (augmentée ou diminuée selon les espèces) et des hormones sexuelles (dont les taux varient chez l'animal en fonction de la position dans la hiérarchie « dominant/dominé »).

#### 6.1.5. Liens émotions - immunité - santé

Il est intéressant de faire le parallèle entre les structures cérébrales et/ou axes neuroendocriniens impliqués dans les processus émotionnels et la réponse au stress, et ceux contrôlant les phénomènes immunitaires.

Dans les deux cas, on retrouve le même rôle central du cortex préfrontal, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, ou de l'amygdale, ainsi que les axes SAM, HPA ou encore le SNA. De même, la gestion différentielle des émotions par les deux hémisphères rappelle la latéralisation des processus de neuroimmunomodulation. Les cellules immunitaires exprimant enfin des récepteurs à l'ensemble des hormones impliquées dans les processus émotionnels, il devient clairement envisageable que les émotions traduites par le système limbique, ainsi que les pensées/ sentiments générés au niveau du néocortex, puissent avoir des répercussions sur l'homéostasie, sur l'immunité voire sur la santé, de façon automatique/réflexe ou au contraire de façon plus conscientisée.

De manière très simplifiée, on pourrait imaginer des liens du type :



**Figure 17**  
**L'hypothèse d'un lien entre Émotions et Santé**

## 6.2. ÉMOTIONS NEGATIVES, PERSONNALITÉ ET ISOLEMENT SOCIAL

L'existence de liens entre émotions négatives, augmentation de la susceptibilité aux infections et gravité des symptômes a déjà été largement démontrée au cours du chapitre précédent consacré au stress (*distress*). D'autres troubles psychiques (anxiété, dépression, angoisse, colère...) ou situations sociales (solitude, faible support affectif...) à connotation émotionnelle négative sont reconnus comme des facteurs aggravants de morbidité voire de mortalité, notamment par maladie cardiovasculaire.

Les individus atteints de dépression majeure ont 4,5 fois plus de risque de succomber à un infarctus que des individus non déprimés. De manière générale, une dépression chez les personnes âgées augmente les risques de mortalité de manière comparable à l'HTA, l'obésité, le tabagisme ou l'hyperlipidémie. Parmi les facteurs causaux incriminés : les perturbations immunitaires et endocriniennes (hypercortisolémie, diminution de la GH..).

Sur le plan de la personnalité, l'incapacité (cas de l'alexithymie par exemple) ou le refus d'exprimer ses émotions (les psychologues parlent de personnalité de type C = personne passive, désireuse de plaire et refusant de laisser s'exprimer des sentiments comme la colère, la peur ou l'anxiété, ou de type D = caractérisée par une tendance à vivre des émotions négatives, et à réprimer l'expression du ressenti dans la relation sociale) peut aussi accélérer la progression de maladies comme le SIDA ou le cancer, augmenter la morbidité et précipiter le décès (Coe C.L. ; 2007).

A titre d'exemple, l'étude menée par Jasmin en collaboration avec l'Ecole de Paris, montre l'« existence d'une relation entre des facteurs psychogènes et le risque de cancer du sein ».

Sur un échantillon de 77 femmes observées pendant 4 ans, il existe une corrélation significative entre l'évaluation de « haut risque » par l'évaluation psychologique et le diagnostic de cancer avéré. Les trois caractéristiques majeures prédictives d'un cancer étant : une estime de soi excessive (multipliant par 13,2 le risque de cancer), un conflit récent non résolu (multipliant par 10,9 le risque) et une disposition hystérique (risque de cancer multiplié par 5,4) (d'après l'ouvrage de S. Idelman « Psychosomatique et guérison » p.190, relativement à l'étude de Jasmin C. et coll. ; 1990).

Quelle que soit la catégorie sociale étudiée (étudiants, femmes séparées ou divorcées...), la solitude se traduit par les mêmes perturbations immunologiques (diminution de l'activité NK et de l'immunité cellulaire, baisse des réponses lymphoprolifératives) (Cohen S. et Herbert T.B.; 1996). Les femmes qui ont peu de contacts sociaux et se sentent isolées ont deux fois plus de risque de développer un cancer hormono-dépendant et cinq fois plus de risque d'y succomber (Spiegel D., 2002). De même, l'équipe de Levy a mis en évidence dès 1985 que le manque de support affectif, la fatigue ou des états dépressifs induisent de fortes variations interindividuelles des taux de cellules NK chez des femmes atteintes d'un cancer du sein (Levy S.M. *et al.*; 1985, 1987).

Les conséquences néfastes des émotions négatives sur la santé sont intuitivement comprises par la majorité de la population. Mais de même que l'on porte plus d'attention à son alimentation ou à son mode de vie quand on est malade ou affaibli, qu'en est-il des émotions positives ? Est-on en meilleure santé quand on est heureux ? Sur le plan médical, est-il possible d'améliorer les défenses immunitaires du malade, son observance au traitement ou encore sa qualité de vie en limitant les effets délétères des émotions négatives, ou mieux encore en favorisant les émotions positives ?

C'est aussi à ce type de questions que les recherches dans le domaine de la PNI tentent d'apporter des éléments de réponse, même s'il faut reconnaître qu'il existe, à l'heure actuelle, encore peu de publications disponibles sur le sujet.

### **6.3. ÉMOTIONS POSITIVES, PERSONNALITÉ ET SOUTIEN SOCIAL**

Les personnes de caractère jovial sont moins vulnérables aux infections virales (Cohen S. *et al.*, 2003 ; Doyle W.J. *et al.* ; 2006 ; Marsland A.L. *et al.*, 2006).

Rire, regarder des films comiques ou X augmentent l'activité et le nombre des cellules NK et les taux d'IgA salivaires (Berk *et al.* ; 1989 ; Yoshino S., 1996 ; Haake P. *et al.*; 2004). Des

patients cardiaques à qui l'on projette un film humoristique sont moins sujets aux rechutes. La tension artérielle, ou les troubles du rythme sont moins fréquents qu'au sein du groupe contrôle.

En 2007, une équipe de l'université de Nagoya (Japon) a observé les manifestations endocriniennes, immunitaires et cérébrales induites par le visionnage de séquences présentant une personne « attirante », dans ce cas une actrice. De façon intéressante, il apparaît que 4 minutes seulement de visionnage suffisent à élever les taux de cellules NK circulante ainsi que ceux de dopamine périphériques. Les zones du cerveau stimulées sont notamment le cortex préfrontal médian, le thalamus, ou l'hypothalamus. Sans que le mécanisme puisse encore être clairement élucidé, il apparaît donc que le simple fait de regarder une personne séduisante puisse moduler l'état physique et mental et entraîner l'activation du SI inné (Matsunaga M. *et al.*; 2008).

Les personnes satisfaites dans leur travail sont en meilleure santé : c'est la conclusion d'une méta-analyse portant sur 485 études, et représentant au total plus de 250 000 travailleurs, issus de toutes les catégories socio-professionnelles (Faragher E.B. *et al.* ; 2005).

Chez les patients de nature optimiste, on observe une amélioration des symptômes et une moindre progression de la maladie. Par exemple, des patients séropositifs « battants » présentent une diminution moins rapide de leurs taux de LT, les signes cliniques de la maladie mettent plus de temps à se déclarer et les taux de survie sont plus significatifs. Au cours d'une étude menée pendant 15 ans, les patientes atteintes d'un cancer du sein non métastasé ont été moins sujettes aux rechutes et avaient une espérance de vie supérieure lorsqu'elles étaient de tempérament combatif et qu'elles acceptaient leur maladie, que lorsqu'elles étaient dans le déni, qu'elles subissaient stoïquement leur maladie ou qu'elles étaient désespérées (Greer S. ; 1991).

Sur le plan relationnel, les individus bénéficiant d'un support social important et continu – c'est-à-dire ne se limitant pas au partage des moments difficiles- vivent plus longtemps et résistent mieux aux effets pathogènes du stress (Cohen S. et Herbert T.B. ; 1996 ; Coe C.L. ; 2007).

Pour le malade, ce qui compte est à la fois d'être entouré (critère de disponibilité) et de se sentir entouré (critère de satisfaction). Ce sentiment est associé à un meilleur pronostic, même dans le cas de pathologies cancéreuses (Levy S.M. *et al.*, 1985 ; Spiegel D., 2002). Pour les chercheurs, les effets bénéfiques du soutien familial ou social peuvent s'expliquer par un mécanisme direct ou indirect, le soutien agissant alors comme un « tampon », un

« modérateur » protégeant la personne des effets négatifs du stress perçu (D'après l'ouvrage de S.Idelman « Psychosomatique et guérison », p.97).

Renforcer son immunité, développer son potentiel de guérison, limiter les effets délétères du stress et des émotions négatives, pourrait donc passer par l'adoption d'habitudes ou de stratégies psycho-comportementales, sociales ou thérapeutiques simples.

#### **6.4. APPLICATION DE LA PNI AU TRAITEMENT DES MALADIES : VERS UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT**

##### 6.4.1. La psycho-modulation médicamenteuse

Il est encore difficile de trouver dans la littérature scientifique des études validées présentant les résultats d'une prise en charge médicamenteuse « psychomodulatrice » sur des maladies en relation avec l'immunité. Certains médecins, convaincus de l'influence du psychisme sur le développement de la maladie, prescrivent en effet des anxiolytiques ou des antidépresseurs à des patients atteints de lupus, d'une maladie de Gougerot-Sjören, d'une PAR ou d'une maladie de la substance blanche (sclérose en plaques, leucodystrophies, sclérose latérale amyotrophique...). Au-delà de la modulation de la composante neuropsychique de la maladie, il serait intéressant d'étudier les répercussions d'un tel protocole sur sa composante immunitaire, à l'origine de l'affection (Vuitton D.A. et coll. ; 1999).

##### 6.4.2. Du soutien psycho-comportemental et psycho-social.....

Une aide psycho-comportementale et psycho-sociale peut elle réellement améliorer le mieux être du malade ? Ce type de prise en charge s'accompagne-t-il de variations quantifiables et significatives sur le plan immunitaire ou endocrinien ? Quelques équipes médicales tentent d'évaluer les avantages de telles méthodes; mais les recherches n'en sont encore qu'à leur balbutiement.

Certaines interventions se sont révélées inefficaces. Ainsi, des visites tri hebdomadaires d'étudiants en médecine à des personnes internées en gériatrie n'ont eu aucun impact sur les réponses à médiation cellulaire (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*;1985). De la même façon, en Suède, le soutien personnalisé et l'aide proposée à des femmes au chômage depuis plus de neuf mois, n'ont pas amélioré les réponses lymphoprolifératives à la phytohémagglutinine A (PHA) (Arnetz B.B. *et al.*, 1987).

Parfois cependant, l'accompagnement psychologique des malades s'accompagne d'une amélioration des réponses immunitaires. Ainsi, des patients atteints de mélanome ayant suivi

des sessions basées sur l'éducation à la santé, le management du stress et la communication interpersonnelle au sein de groupes de parole, ont vu une amélioration de leur activité NK et une nette diminution de leur niveau de stress général (Fawzy F.I. *et al.* ; 1993).

Pour D. Spiegel (2002), 4 voies permettent d'améliorer la qualité de vie de patients atteints de cancer, voire dans certains cas leur survie à long terme :

- L'éducation des malades. Il faut informer le patient sur sa maladie, le mode d'action et les effets des traitements employés, le mode de dépistage, les comportements à suivre... Cette information peut être donnée par le corps médical ou par des patients partageant leur expérience.

- La communication au sein de groupes de patients homogènes. Il est primordial de pouvoir partager ses émotions, exprimer ses craintes, verbaliser ses doutes... Cela peut passer par une psychothérapie ou la participation à des groupes de parole. Pour Spiegel, il est nécessaire de regrouper les patients par type de pathologie, de stade d'évolution de la maladie. Cela favorise le sentiment de cohésion et l'empathie au sein du groupe.

- Le renforcement des liens sociaux/affectifs : le malade doit se sentir entouré. Il doit être déstigmatisé.

- Le management du stress/*coping* : aider le malade à limiter les effets de stress négatifs et à développer des stratégies lui permettant de faire face à la maladie

Dès le diagnostic, puis tout au long du traitement, la prise en compte des variables psychosociales constitue donc un facteur prédictif clé dans l'amélioration de la qualité de vie à court et à long terme (Carver C.S. *et al.*; 2005, 2006). D'où l'importance d'accompagner et soutenir le patient, de la façon la plus précoce possible.

#### 6.4.3. ...aux méthodes visant à développer la spiritualité et le bien être profond du patient

La MSBR (Mindfulness Based Stress Reduction) est une méthode développée aux Etats-Unis par Jon Kabat-Zin. Elle s'inspire de principes millénaires zen comme la contemplation, la méditation, la relaxation, l'éveil à la spiritualité ou l'absence de jugement. Dans le cas de cancer notamment, elle vise à diminuer le niveau de stress défavorable et plus loin, à prendre le contrôle de sa maladie pour augmenter ses chances de guérison (Witek-Janusek L. ; 2008).

Une équipe de l'université de Maywood aux Etats-Unis s'est intéressée aux bénéfices de la MSBR chez 44 femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce, en terme de qualité de vie, *coping*, et amélioration des fonctions immunitaires (Witek-Janusek

L. ; 2008). Pour limiter les biais, toute patiente présentant des dysfonctionnements immunitaires ou des troubles psychiques connus (anxiété, psychose), recevant une médication immunomodulatrice (corticoïdes, anxiolytiques, anti-dépresseurs) ou déjà familiarisée avec la MSBR, était exclue de l'étude.

Le programme consistait en des séances hebdomadaires de 2H30 pendant 8 semaines plus une séance plénière au bout de 5 semaines basée sur des exercices de respiration consciente, de méditation ou de yoga. Les chercheurs remarquèrent chez ces femmes une amélioration significative de leur qualité de vie (principalement au niveau de ses aspects psychiques, spirituels et familiaux) et de leur faculté à faire face à la maladie. Ces effets ont persisté un mois après la fin du traitement. Sur le plan immunitaire, la MSBR s'est accompagnée d'une restauration de l'activité NK et d'un rééquilibrage de la balance cytokinique (augmentation de l'INF- $\gamma$ ; diminution des taux d'IL-4, d'IL-6 et d'IL-10). Enfin, les femmes du groupe MSBR présentaient une diminution de leur taux de cortisol.

Cette étude souligne les bienfaits liés à la prise en compte des aspects psychologiques voire spirituels du patient, depuis le diagnostic jusqu'à la fin du traitement. En développant sa spiritualité et surtout son mieux-être intérieur, le malade évite des attitudes de rancœur, de déni, d'incompréhension; il améliore ses relations avec ses proches, avec lui-même, avec sa maladie; et il renforce ses facultés d'adaptation. Les bouleversements sont profonds, puisque les bénéfiques se font sentir bien au-delà de la fin du traitement (6 mois voire 1 an après dans le cadre d'autres études). Peu importe que les mécanismes en jeu soient encore aujourd'hui largement inconnus (mise en ondes alpha avec effet régénérant sur le cerveau, amélioration dans la gestion et le contrôle des émotions, activation du parasympathique, meilleure conscience du corps et de soi), ce qui compte c'est que les patients ressentent une réelle amélioration de leur qualité de vie et découvrent en eux des ressources plus importantes pour combattre leur maladie.

De manière générale, le Tai Chi apparaît avoir des effets positifs sur les fonctions cardio-respiratoires et musculo-squelettiques (Li J.X. et Chan K.M. ; 2001). La pratique de ce sport, censé améliorer la circulation de l'énergie vitale (le chi), diminue par exemple la fréquence des chutes et les risques de fracture chez les personnes âgées. Les diverses expérimentations menées montrent une diminution du cortisol salivaire, ainsi qu'une amélioration de l'état psychique général (régulation de l'humeur, effet anxiolytique, sentiment de force mentale et physique). De nombreuses études portent sur les bénéfiques de méthodes visant à réduire le stress ou à développer la spiritualité chez des séropositifs, patients particulièrement sensibles

aux effets inhibiteurs de stress psychosociaux (Tuck I. *et al.* ; 2001). L'une d'elle par exemple, s'est intéressée aux conséquences de la pratique hebdomadaire du Tai Chi chez 59 personnes, hommes et femmes âgés d'au moins 18 ans (Robins J.L.W. *et al.* ; 2006). Après 10 semaines, les résultats s'avèrent cliniquement significatifs, en terme de qualité de vie, de diminution du niveau de « distress » et de capacité à faire face à la maladie.

Pour terminer sur ce sujet, la pratique régulière du Tai Chi par des personnes âgées pendant 15 semaines, ou l'autohypnose, augmentent respectivement l'immunité cellulaire anti VZV et diminuent les réactivations de l'HSV-2 à des taux de 50% (Gruzelier J.H., 2002 ; Irwin M.R. *et al.*; 2003).

Il est primordial de continuer à évaluer les retombées cliniques, immunitaires et endocriniennes des méthodes de prise en charge globale des patients. En évaluer également les bénéfices en termes d'observance du traitement, et d'amélioration de la qualité de vie. Plus on multipliera ce genre d'investigations, plus on aura de chances de mettre en évidence leurs impacts réels.

Les protocoles d'études à mettre en place ne sont pas sans rappeler ceux définis lors d'études cliniques (critères d'inclusion, d'exclusion, durée de l'essai, groupe et méthode de référence versus contrôle...). Quand les laboratoires développent un médicament et souhaitent le mettre sur le marché, ils se doivent d'en vérifier l'innocuité et l'efficacité chez des volontaires sains et des malades. Dans le cadre de la PNI aussi, il faudrait pouvoir multiplier des études multicentriques randomisées sur une large population, et ne pas se contenter d'études de cas ou d'études observationnelles (Annexe 27). Etudes prospectives plutôt que rétrospectives de surcroît. Mais il faut rester pragmatique. Ce genre d'études coûte très cher. Quel organisme avancerait de telles sommes, sans aucun bénéfice à la clef, si ce n'est en terme éthique, moral ou social ? Il faudra donc encore pendant longtemps que la PNI analyse les résultats de beaucoup d'études rétrospectives et de quelques études prospectives menées par des équipes passionnées ici et là dans le monde.

## **6.5. AU DELÀ DE LA PNI : LA QUESTION DE LA RELATION MÉDECIN MALADE**

### **6.5.1. Le recours aux médecines alternatives.....**

Entre 1990 et 1997, plus de 600 millions d'américains ont eu recours aux médecines non conventionnelles, parfois en complément de leur traitement traditionnel, parfois pour s'y substituer (Goldrosen M.H. et Straus S.E. ; 2004).

Le succès de ces thérapies s'explique sans doute en partie par la simplicité et l'universalité des principes exposés. Mais ce qui pousse avant tout les patients à consulter un naturopathe, un ostéopathe ou un chiropracteur, c'est qu'ils savent (ou espèrent) que ce dernier ne s'intéressera pas simplement au symptôme, c'est-à-dire à la manifestation physique ou biochimique de la maladie (ce que les anglais qualifient de « *disease* »). Mais qu'il prendra en considération le contexte psycho-affectif, nutritionnel, social, ainsi que le ressenti du patient et le rapport qu'il entretient avec sa maladie (ce qui fait référence cette fois à la notion de « *illness* »). Dans le meilleur des cas, il aidera le patient à trouver un sens à sa maladie et à lui donner parfois le sentiment qu'il peut en contrôler le cours et devenir acteur de sa guérison. Avec toutes les déviances que cela peut malheureusement entraîner... Combien de charlatans abusent de la crédulité et de la fragilité des malades, jusqu'à conseiller parfois leurs patients d'arrêter tout traitement ? Combien de personnes ont recours à ces pratiques et ne préviennent pas leur médecin afférent, s'exposant parfois à de graves dangers (potentialisation ou au contraire annihilation des effets pharmacologiques/ indésirables des médicaments) ?

La Médecine moderne ne doit voir pas dans le recours à ces médecines non conventionnelles, une attaque contre son monopole et sa légitimité. Mais comme le signal d'alarme de patients en quête d'une autre approche de la santé et d'une prise en charge plus globale et surtout plus personnalisée.

#### 6.5.2. ....amène le thérapeute à réenvisager sa relation au patient

Jacques Naudin caractérisait la relation médecin, malade de la façon suivante : « asymétrie, complémentarité et réciprocité » (d'après l'ouvrage de E. Zarifian « La Force de guérir », p.132). On peut dire qu'à l'heure actuelle, les deux premiers volets sont respectés. Le patient reconnaît le pouvoir et le savoir détenus par le médecin (asymétrie). Les rôles de chacun sont bien complémentaires : le patient consulte et décrit ; le médecin ausculte et guérit (le plus souvent heureusement). C'est le troisième aspect, celui de la réciprocité, qui est malheureusement parfois négligé, car méconnu ou sous-estimé. Le soigné a besoin du médecin, mais le soignant a lui aussi besoin du malade et du potentiel de guérison qu'il porte en lui. Cette dimension d'interaction est à réenvisager dans la prise en charge du patient et de sa maladie. Bien sûr, il faut traiter le patient en usant de l'arsenal thérapeutique disponible. Mais le patient n'est pas qu'une machine dont les mécanismes se seraient enrayés. C'est un individu ressentant, doutant, parfois en souffrance, qui doit être considéré dans sa singularité. Le médecin doit changer les comportements inadaptés, comprendre le malaise du patient, le rapport qu'il entretient avec sa maladie, le sens qu'il lui attribue, valeur symbolique

conditionnée par l'histoire individuelle, la culture, l'éducation (McLeod M.E. ; 1998 ; Harris J.C. ; 2009). Il doit croire en la guérison du patient et arriver à communiquer un message d'espoir, en se rappelant que le thérapeute fait partie intégrante du système qu'il observe, et que -comme le montrent les protocoles en double ou simple aveugle étudiant l'effet placebo- la guérison du malade peut aussi dépendre du fait que son médecin le croit guérissable ou pas. Il ne doit pas sous-estimer enfin le potentiel de méthodes basées sur le développement personnel, la relaxation... guider et encourager le patient à suivre ces voies si elles lui correspondent. De simple spectateur (position parfois confortable il est vrai) le malade doit devenir acteur. Prendre en charge le patient dans sa globalité, c'est lui donner plus de chance de participer activement à sa guérison ou l'aider à améliorer sa qualité de vie et son observance au traitement.

#### 6.5.3. Un paradoxe non négligeable : le contexte actuel du système de Santé

Le phénomène d'« éradication du sujet » auquel on assiste parfois (le malade devenant objet de soin et le soignant instrument du soin) est peut-être tout simplement lié aux évolutions technologiques et aux exigences du système de Santé. Les individus doivent tous avoir accès à la même qualité de soins : ceux-ci se veulent donc « universels ». Le paradigme du soin égal pour tous débouche sur la contradiction suivante : dire au patient qu'aucun cas n'est semblable et délivrer ensuite un protocole thérapeutique préétabli. Comment mettre en place une relation médecin-patient unique et proposer un traitement personnalisé dans ce contexte particulier ?

Le recours fréquent à des intervenants sociaux et à des psychologues thérapeutes amène également à s'interroger. « Quel est leur champ d'action ? Dans quelle mesure et avec quelles conséquences déchargent-ils le médecin de la prise en charge humaine du soin au patient ? Comment permettent-ils le soin à la « personne globale » ou au contraire contribuent-ils à une division du soin ? ». Multiplier les acteurs risque en effet à terme de contribuer à une « parcellisation de l'individu. »

#### 6.5.4. Un changement d'attitude qui concerne tous les acteurs de Santé

Il est important pour terminer de souligner que le terme de « médecine » doit être pris au sens élargi de « corps médical » ; c'est-à-dire qu'au-delà de la figure phare du médecin, il renvoie au praticien de santé, qu'il soit pharmacien, infirmier, aide soignant... C'est en effet à l'ensemble des acteurs de la chaîne de santé de bouleverser certaines de leurs attitudes, et de prendre en compte l'aspect multidimensionnel du malade. Le pharmacien, en tant que « premier acteur de santé de proximité », doit donc lui aussi apprendre à changer ses

habitudes de travail et à savoir faire preuve d'une écoute patiente et active du malade. Encore une fois, dans le contexte actuel de nomadisme médical, par manque de temps et d'espace, développer ce type d'approche semble difficile et illusoire, particulièrement à l'officine. Il faut espérer qu'à l'avenir, la pratique professionnelle évoluera, et ce peut être pourquoi pas, à travers la mise en place -au moins pour les malades souffrant de pathologies chroniques, invalidantes ou graves- de la déjà très controversée « consultation pharmaceutique » personnalisée. Celle-ci devra alors être envisagée non comme un substitut de la consultation médicale, mais comme un complément de cette dernière (renforcement de la relation de confiance malade pharmacien, explication du traitement, des effets indésirables par exemple). Car ce n'est qu'en collaborant que médecins et pharmaciens pourront servir au mieux le patient.

#### 6.5.5. Conclusion

La construction réciproque praticien malade est loin d'être un projet simple et évident. Selon T. Janssen, l'un des rôles essentiels du médecin serait en tout cas de « libérer l'individu » (*La Solution Intérieure* (p.301-302)). Ce qui se rapproche de la pensée du philosophe G.Canguilhem : « C'est donc d'abord parce que les hommes se sentent malades qu'il y a une médecine. Ce n'est que secondairement que les hommes, parce qu'il y a une médecine, savent en quoi ils sont malades. » L'objectif premier du thérapeute est donc de considérer le patient comme un sujet et de l'envisager dans sa relation, passive ou active, avec la maladie. Puis de poser un diagnostic et de tenter de corriger le(s) dysfonctionnement(s) organiques, biochimiques ou cellulaires. Ce n'est qu'en réconciliant les approches psychiques et somatiques que pourront être posées les bases d'une médecine intégrée.

## **Chapitre 7 : LES LIMITES DE LA PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE**

Certains modèles présentés par la PNI sont parfois sujets à controverse. On a vu, par exemple, comment R. de Beaurepaire et d'autres thérapeutes remettent en question la théorie cytokinergique de la dépression. D'autre part, sur la multitude de publications s'intéressant aux relations entre psychisme et immunité, les résultats présentés sont très différents voire contradictoires. Ainsi, sur 10 publications portant sur le bénéfice de psychothérapies dans la survie au cancer (même type de cancer, même stade d'évolution, homogénéité des groupes observés), 5 concluent que la prise en charge psychothérapeutique améliore la survie à long terme, 5 autres ne constatent aucune différence (Spiegel D. ; 2002). De la même façon, on a vu dans le chapitre 5 que le stress peut selon certains auteurs augmenter les réponses anticorps suite à la vaccination, et selon d'autres les diminuer. Il est du coup très difficile, et encore plus pour un sujet profane, d'y voir clair et de tirer des conclusions objectives. Cela sous entend-il que les recherches dans le domaine de la PNI ne sont pas valides ? Sans doute pas. Cependant il est plus que nécessaire de présenter les limites et les problèmes auxquels cette discipline doit faire face afin de mieux comprendre certaines de ses incohérences.

### **7.1. LES LIMITES MÉTHODOLOGIQUES**

#### **7.1.1. Biais expérimentaux**

##### **7.1.1.1. Biais liés aux études chez l'homme**

L'excellent article de J.K.Kiecolt-Glaser et R.Glaser daté de 1988, présente les difficultés inhérentes aux études d'immunologie expérimentale chez l'homme.

Pour garantir la pertinence des résultats, prendre en compte l'énorme variabilité interindividuelle et limiter les nombreux biais et/ou artefacts, il faut sélectionner les participants en tenant compte de leur mode de vie. La consommation d'alcool, de caféine, le tabagisme, un sommeil perturbé, une activité physique insuffisante, une alimentation déséquilibrée, la consommation de drogues... peuvent modifier les paramètres de l'immunité.

En plus de ne pas présenter de comportement « à risque », les sujets inclus dans des études sur volontaires sains doivent être en bonne santé, ne pas présenter d'affections aiguës ou chroniques « parasites », ne pas recevoir un traitement à effet immunomodulateur connu...

Même le cycle menstruel pourrait faire varier l'activité des cellules NK chez la femme. L'impact de facteurs démographiques (comme le sexe, l'âge, la classe sociale, le niveau

d'étude, l'origine ethnique ou la culture) est encore largement méconnu et reste à explorer. On comprend ainsi vite qu'il est très souvent impossible -même dans le cadre d'études prospectives- d'imposer de tels critères d'inclusion ; particulièrement lorsque l'on s'intéresse à des personnes d'un certain âge ! D'un autre côté, il faut aussi savoir faire la part des choses entre l'idéal expérimental et la représentativité des participants, ce dernier critère permettant l'extrapolation des résultats à l'ensemble de la population. Au risque sinon de sous-estimer les effets potentiels/réels de modifications immunitaires même modestes.

Pour terminer, les chercheurs doivent s'efforcer de prélever les échantillons de sang à des heures régulières (pour éviter les variations liées aux rythmes circadiens), limiter les délais entre prélèvement et analyse, multiplier les prélèvements et effectuer un suivi sur une période d'au moins deux semaines (il faut en effet parfois plusieurs jours pour qu'un facteur psychologique entraîne des répercussions au niveau immunologique).

#### 7.1.1.2. Biais liés aux tests *in vitro* et *in vivo* (Pour revue Vedhara K. et al.; 1999b)

Evaluer le nombre de cellules immunocompétentes (LT, LB, cellules NK...) est une mesure récurrente en PNI. Mais il n'existe pas forcément de corrélation entre le nombre de cellules et le maintien de la fonction cellulaire. Par exemple, une dépression majeure peut s'accompagner d'une baisse de la prolifération des LT, sans que le nombre de LT soit affecté. Des variations numériques peuvent parfois simplement s'expliquer par des rythmes circadiens, ou des perturbations du trafic cellulaire.

Les échantillons immunologiques doivent être représentatifs et les plus spécifiques possibles de la fonction effectrice que l'on souhaite évaluer. En prélevant par exemple chez un patient ses PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells = lymphocytes et monocytes), on risque de biaiser la mesure de la fonction effectrice des cellules NK par la présence d'autres cellules à potentiel cytotoxique comme les LT CD3+ ou CD57+.

Le test *in vitro* le plus utilisé dans le domaine de la PNI évalue la prolifération à des stimuli spécifiques ou non spécifiques comme les lectines (phytohémataglutinine A (PHA), activatrice des LT et la Concanavaline A (ConA), activatrice des LT et des NK), le PKM (mitogène pokeweed = mitogène polyclonal des lymphocytes B et T) ou bien l'anticorps monoclonal Anti CD3 OKT3. L'hypothèse de base associe des réponses prolifératives importantes à une augmentation de l'efficacité de la réponse immunitaire. Pourtant à ce jour, la corrélation entre ces deux phénomènes n'a jamais été établie. Une étude se basant donc sur cet unique critère d'évaluation n'est pas une garantie de qualité. D'abord, en raison de la nature polyclonale des mitogènes, cela ne fournit aucune donnée sur les sous-types de leucocytes à l'origine de cette

prolifération et sur les mécanismes impliqués. Ensuite, si ces réponses ne sont pas associées en amont à une mesure du nombre des cellules immunocompétentes, il est impossible de savoir si la prolifération n'est pas la conséquence logique d'un déséquilibre quantitatif.

Parmi les tests *in vitro* enfin, la mesure des titres globaux en anticorps (le plus souvent par ELISA) est très utilisée. De toutes les méthodes présentées, c'est la plus limitée. Doser les anticorps spécifiques (par exemple anti HSV, VZV..), identifier les sous-classes d'immunoglobulines affectées (IgG1, IgG4...) s'avère beaucoup plus pertinent sur le plan clinique (Byrne-Davis L.M.T. et Vedhara K. ; 2008).

La PNI utilise couramment trois types de méthodes *in vivo* : l'inoculation de virus ou de vaccins à des volontaires sains, l'étude des phénomènes d'HSR et les réponses à l'injection d'endotoxines. Les principaux obstacles liés à ces observations - sans parler du problème éthique évident - sont que 1) la réponse de l'hôte dépend beaucoup de son « passé immunologique » (maladies développées, vaccins reçus..) ; tout se passe donc comme si cette mémoire immunitaire influençait et conditionnait le développement des réactions immunitaires ultérieures....2) ce type d'étude ne fournit aucun élément sur le plan mécanistique.

« Mesurer l'immunité » est un challenge de taille, d'autant plus qu'il n'existe pas véritablement d'index permettant de mesurer le niveau global d'immunocompétence. Pour développer des études exploitables et pertinentes, il faudra au final respecter deux conditions essentielles :

- Sélectionner des critères de mesure adaptés et divers : les interactions cellulaires sont complexes. Se limiter à un seul paramètre d'évaluation est parfaitement inutile et inexploitable.

- Interpréter les résultats de façon croisée et pas en parallèle. Les cascades régulatrices sont multiples. Toute perturbation relevée peut être la cause et/ou la conséquence de la suivante.

#### 7.1.2. La multiplicité des facteurs d'étude

Il n'existe pas encore de modèle « idéal » permettant d'évaluer les seuls et directs effets de facteurs psycho-émotionnels sur l'immunité, si tant est que ces derniers puissent être considérés isolément. La démarche expérimentale se heurte à la multiplicité des facteurs temporels, contextuels et personnels (histoire individuelle, personnalité, déterminisme génétique par exemple) à l'œuvre dans les processus neuro-immuns ainsi qu'à la diversité des mécanismes biologiques qui les sous-tendent.

### 7.1.3. Le difficile passage du tube à essai à la « machinerie corporelle »

De nombreux résultats ont été observés seulement *in vitro*. Pour certains, cette seule constatation, associée au fait que les concentrations expérimentales utilisées sont parfois très supérieures aux taux plasmatiques relevés au cours de processus physiologiques « normaux », remet déjà en question la réalité des phénomènes observés. D'autre part, les effets observés *in vivo* apparaissent parfois contradictoires aux propriétés *in vitro*, de par leur possible organisation intrinsèque en multiples réseaux d'informations. Pour être plus clair, l'activité des cellules mesurée *in vitro* est le support de l'immunité *in vivo* ; mais la mise en place d'une réaction spécifique, comme le développement d'une résistance vis-à-vis d'agents infectieux ou néoplasiques, nécessitent la participation et la coopération de plusieurs populations cellulaires distinctes. Ceci peut entraîner de mauvaises interprétations entre le rôle présumé de certains types cellulaires et la fonction qu'ils remplissent réellement dans le contexte physiologique. Il est du coup impensable d'interpréter les résultats expérimentaux de façon binaire (relation effet-cause) plutôt que multifactorielle. Enfin, les tests effectués *in vitro* chez l'homme sont effectués sur des cellules provenant de prélèvements sanguins. Ces derniers ne permettent pas de suivre des processus immunologiques se produisant au niveau de compartiments « clés » comme les organes lymphoïdes ou la peau, ce qui limite encore leur intérêt (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*; 2002).

### 7.1.4. Les biais thérapeutiques et sociétaux

La PNI s'intéresse à des maladies pour lesquelles -et heureusement d'ailleurs- les traitements ne cessent de s'améliorer, et où les innovations sont constantes. Dans le cas du cancer par exemple, les patients bénéficient à l'heure actuelle de traitements beaucoup plus efficaces qu'il y a 10 voire 5 ans.

Sur le plan social, les comportements évoluent. Auparavant il fallait, par exemple, persuader les patients de faire partie du groupe recevant une prise en charge globale (groupes de parole, éducation du patient, relaxation...). Aujourd'hui il faut gérer la déception des patients ne faisant pas partie de ce groupe d'intervention. Ce facteur même de déception peut induire un biais car rajoutant une émotion négative sur le groupe se revendiquant « contrôle ». Les mentalités, les moyens d'information ont aussi beaucoup changé dans le sens où le malade est maintenant « déstigmatisé » : il n'est plus mis au ban de la société et reçoit du coup un support affectif beaucoup plus important (Holland J.C. ; 2002). Rappelons qu'il n'est pas très loin le temps où certains n'osaient pas serrer la main à des séropositifs.

Tout ceci empêche la comparaison d'expérimentations actuelles avec des expérimentations antérieures. Mettre en parallèle les résultats d'études portant sur l'influence d'une prise en charge globale du patient il y a 10 ans et aujourd'hui -même s'il s'agit de la même pathologie- revient à comparer l'Age de Pierre à l'Age de Bronze. Les effets bénéfiques autrefois attribués à la prise en compte de facteurs psycho-émotionnels peuvent maintenant apparaître comme nuls car masqués par les progrès thérapeutiques. Ces mêmes progrès limitent aussi l'analyse objective d'effets sur le long terme : perturbations immunitaires dans le cadre de stress chroniques, relations entre prise en charge globale du patient et amélioration de la qualité de vie, survie au cancer...D'où la nécessité pour la PNI de renouveler sans cesse ses expérimentations et ses critères d'évaluation.

#### 7.1.5. Prudence donc : absence de critères objectifs et consensuels

Il n'existe malheureusement pas encore de consensus international réglementant les protocoles d'étude, uniformisant les pratiques et définissant des cadres d'interprétation communs ou des systèmes d'expérimentation établis. Ceci explique sans doute l'hétérogénéité voire la divergence des résultats lorsque l'on s'intéresse aux liens entre psychisme et immunité. La prudence est donc de mise : seules des études ayant pris en compte la multiplicité des biais et la complexité des interactions en jeu pourront être de Qualité. Et prétendre présenter des résultats pertinents et exploitables. S'intéresser aux relations Psyché-Soma chez l'homme appelle en quelque sorte à relever le défi de sa complexité intrinsèque et à accepter les limites méthodologiques et subjectives inhérentes à son étude.

## 7.2. LIMITE RELATIVISTE

Dans sa lettre ouverte «La psycho-neuro-immunologie existe-t-elle ? » G.Gachelin s'interroge sur la pertinence d'un des fondements mêmes de la PNI : l'existence d'un vocabulaire commun permettant une communication bidirectionnelle (Gachelin G. ; 2003). Selon cet immunologiste de l'Institut Pasteur, tout est question d'interprétation : « ...Ce système d'hypothèses repose en effet sur ce que l'on fait dire à la présence des mêmes molécules à la surface de deux types cellulaires différents. ».

L'expression de multiples récepteurs par les cellules immunitaires ne démontrerait rien de particulier « ...n'importe quelle cellule de l'organisme, et même le plus banal fibroblaste, est pourvue d'un appareillage de reconnaissance de signaux moléculaires externes (hormones, facteurs de croissance, cytokines..) ». Et surtout rien de spécifique, car la différenciation et

l'activité effectrice de toutes les cellules dépendent de facteurs plus ou moins communs. On serait donc «dans une situation de banalité sur le plan de la biologie cellulaire ». Sans compter que la présence d'un même récepteur sur deux types cellulaires différents ne sous-tend pas forcément que les ligands et les cascades de signalisation soient identiques.

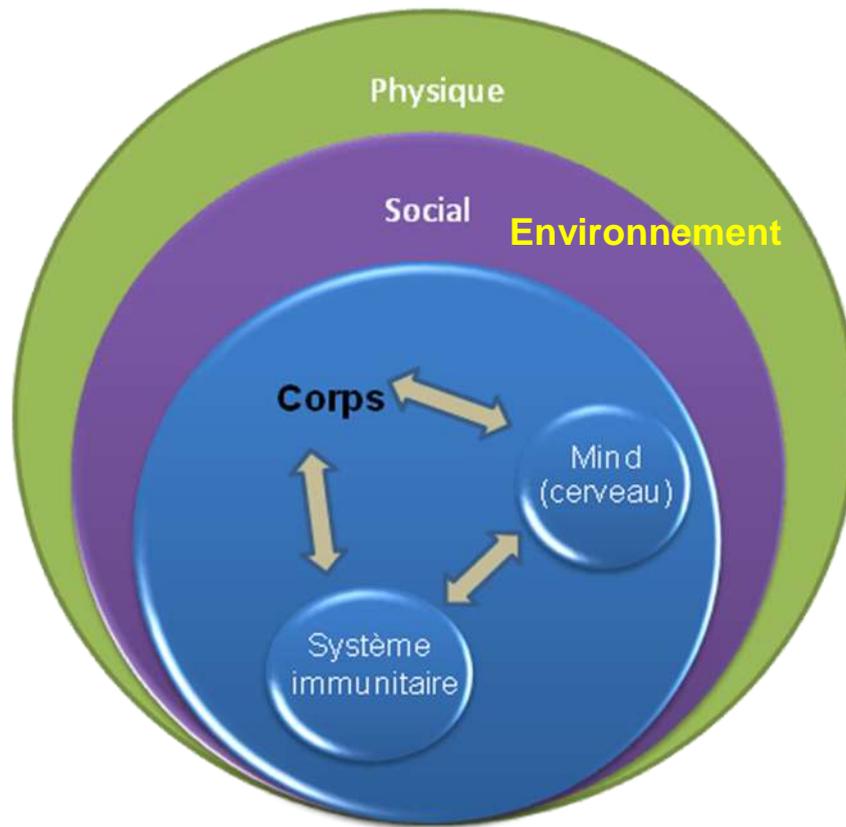
Sa conclusion est la suivante : « Le partage de messagers et de récepteurs par des systèmes différents peut parfaitement signifier l'existence de liens profonds entre les deux systèmes, comme il peut simplement révéler l'usage que fait l'organisme du petit nombre de signaux sélectionnés au cours de l'évolution... [...]. Si la PNI veut se poser en discipline, il lui faudra démontrer la première hypothèse en réalisant des expériences dans le contexte épistémologique de l'immunologie et de la génétique contemporaine. » Cette mise en garde de G. Gachelin date en fait de 1994. Depuis, la PNI a multiplié les preuves d'une utilité fonctionnelle des récepteurs au delà d'une simple présence structurale, ainsi que les modèles d'étude dans le champ de la neuroimmunomodulation (modèles lésionnels, fonctionnels...). Cependant, cet avertissement doit être gardé à l'esprit. La rigueur expérimentale et l'objectivité doivent rester de mise pour éviter de tomber dans des raccourcis simplistes et réducteurs.

### **7.3. LES LIMITES CONCEPTUELLES**

#### **7.3.1. La nécessité d'une définition du terme « psycho »**

La signification et la portée de la lettre P dans l'acronyme PNI sont encore parfois sujettes à controverse. Il n'existe en effet pas de véritable définition, ni de limites d'études précises (Coe C.L. et Laudenslager M.L. ; 2007). Lorsqu'il fut inventé en 1980, le « P » se rapportait à la dimension moderne de la psychologie = science (logos) des émotions et des comportements humains (psycho). En 1981, Cunningham proposait un modèle englobant dans un premier temps, les interactions physiologiques entre le SI, le cerveau et les autres systèmes de l'organisme, puis dans un second temps, l'influence inévitable des facteurs environnementaux, d'ordre social et physique (Figure 18 ci-après)





**Figure 18**  
**La perspective de la PNI envisagée par un immunologiste : A.J. Cunningham**  
*(D'après Coe C.L. et Laudenslager M.L.; 2007)*

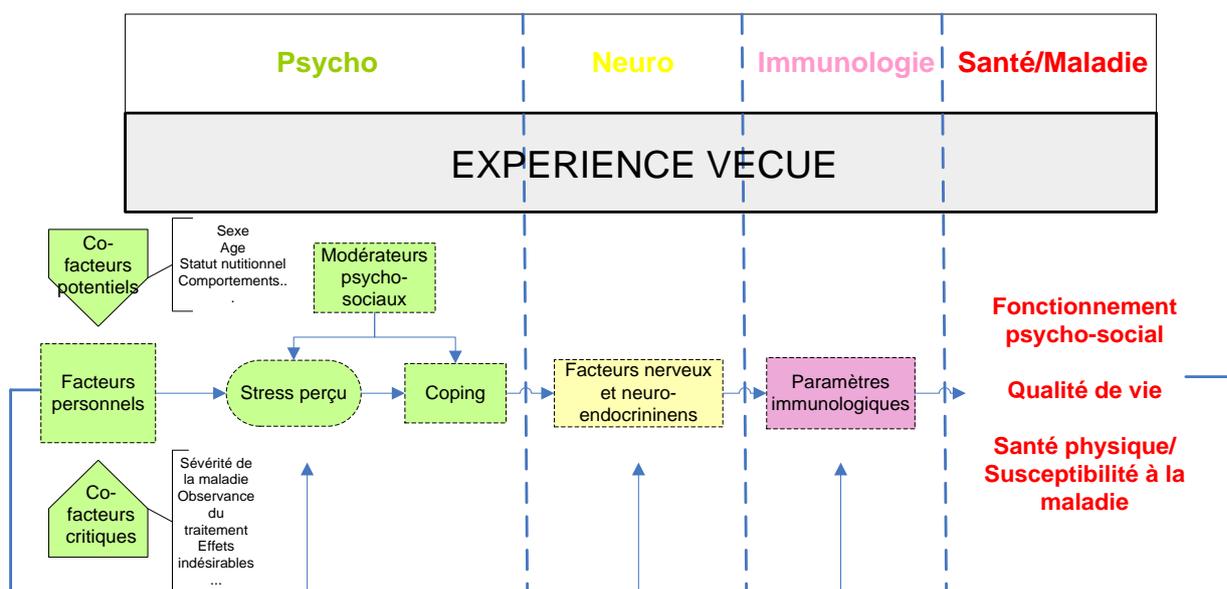
Cette perspective est aujourd'hui largement adoptée, on l'a décrite notamment au travers du modèle d'étude biopsychosocial du stress. Néanmoins, il faudrait peut être proposer une définition claire et consensuelle. Ce terme peut être porteur d'une dimension spirituelle et religieuse, et certains pourraient voir dans le préfixe « psy ou psycho » le concept d'« âme » ou d'« esprit » au sens immatériel et transcendant.

### 7.3.2. Le manque de « Neuro »

En conclusion d'un cycle de conférences sur la PNI, F. Altman soulignait à juste titre les défauts de la PNI en matière d'approche neuroelectrophysiologique : « Where is the « Neuro » in PNI ? » (Coe C.L. et Laudenslager M.L.; 2007). Il est vrai que très peu d'études tirent profit des avancées technologiques en matière de neuroimagerie médicale (IRM = Imagerie par Résonance Magnétique, électroencéphalographie, scanner, TEP = tomographie à émissions de positons, RX...). Avoir recours à ce type de technologies pourrait s'avérer très utile à l'avenir pour avancer dans la compréhension des mécanismes de la psychoneuroimmunomodulation sur le plan fonctionnel et anatomique.

### 7.3.3. La dérive Immunité – Santé et le problème de la signification physio(patho)logique

La PNI met à jour la communication bidirectionnelle qui s'établit entre les 3 principaux systèmes de l'organisme. En décrivant les répercussions des facteurs psychologiques et environnementaux sur le SI, elle permet d'établir un lien physiologique entre le vécu de l'individu et l'évolution ou le pronostic de la maladie (Figure 19). Et c'est sans doute à cause de cela qu'elle est devenue si populaire.



**Figure 19**

**Modèle psychoneuroimmunologique** présentant les multiples mécanismes par lesquels des caractéristiques psycho-émotionnelles, sociales et comportementales pourraient influencer le déclenchement ou la progression de la maladie, agir sur le fonctionnement psychosocial et/ou la qualité de vie (D'après Mc Cain N.L. et al. ; 2005)

Cette hypothèse présente pourtant des risques certains. Tout d'abord, des dysfonctionnements immunitaires favorisent-ils de la même façon le développement de toutes les maladies ? Si de multiples pathologies ont une étiologie immunitaire - primaire ou secondaire - reconnue comme l'hypersensibilité (allergies), l'immunodépression (SIDA), les maladies auto-immunes (systémiques ou d'organes), les maladies inflammatoires, les vascularites, les maladies sanguines impliquant les immunoglobulines, ou les maladies infectieuses, pour d'autres le lien avec l'immunité est plus ou moins évident. Il arrive à l'inverse que certaines pathologies « immunologiquement parlantes » soient « cliniquement silencieuses ». C'est le

cas des maladies «inapparentes » découvertes par Charles Nicolle, comme la toxoplasmose ou la rubéole.

Si la PNI constate que des variables psychologiques ont une influence 1) sur l'immunité 2) sur la susceptibilité à des maladies infectieuses (e.g. le rhume, la grippe ou les poussées d'herpès) et 3) sur le développement des maladies liées aux dérèglements du SI, il est encore beaucoup trop tôt pour établir un lien causal direct entre immunité et santé : « what is missing in the literature is strong evidence that the associations between psychological factors and disease are attributable to immune changes » (Cohen S. et Herbert T.B. ; 1996). La marge est donc grande entre une immunité envisagée comme simple expression d'un dérèglement global intrinsèque, ou comme manifestation biologique de facteurs psycho-émotionnels, et immunité comme facteur causal direct de la maladie.

D'autre part, même dans des modèles d'étude « simples » comme le stress - qui pourrait se modéliser de la façon suivante : stress → réaction au stress → modifications immunitaires → stress/maladie - certains auteurs omettent de considérer l'ensemble des paramètres du modèle. On se retrouve ainsi avec des études cliniques ou expérimentales mettant en évidence un lien entre stress et maladie, ou entre stress et perturbations immunitaires. Du coup, ce n'est qu'à travers la synthèse d'études multiples que peut être envisagé l'ensemble des composants du modèle et que se dégage enfin une certaine cohérence. « Le modèle, dans son apparente simplicité, a donc le mérite de souligner la certaine rigueur conceptuelle et méthodologique qui devrait présider aux études psychoimmunologiques » (Vuitton D.A. et coll. ; 1999).

En plus du concept global « immunité-santé/maladie », se pose le problème de la pertinence/signification des variations observées (« *clinical significance* »). L'extrapolation des paramètres immunitaires sur un plan biologique ou physiopathologique est en effet très difficile.

Sur le plan quantitatif d'abord, comme le souligne R. Dantzer, les « perturbations observées restent bien souvent dans les limites des valeurs normales ». Ce simple constat peut être source d'interrogations car on sait que les variations au niveau des décomptes cellulaires doivent parfois être importantes pour devenir significatives. Un exemple parlant : le SIDA. Le sujet ne développe des infections que si les taux de cellules CD4 tombent à un niveau dramatiquement bas. La question est donc de savoir à partir de quand le seuil immunologique est franchi et s'exprime sur le plan clinique. Et quand bien même les variations observées seraient importantes (position extrême dans la courbe de Gauss), une anomalie « statistique » n'est pas synonyme d'anomalie fonctionnelle, susceptible de conséquences pathologiques,

même mineures. Au-delà de la problématique du seuil, il y a la problématique du temps ; il est difficile de mettre en avant un lien temporel entre des modifications immunitaires transitoires et le déclenchement de processus physiopathologiques (infections, maladies autoimmunes, cancers..).

Sur le plan qualitatif ensuite, le rôle de certains paramètres de l'immunité est parfois clairement démontré/observé mais il reste à déterminer objectivement leur rôle favorisant (inducteur) ou déclenchant (promoteur). On sait par exemple que les cellules NK limitent la croissance tumorale et les métastases, et que des fonctions NK intactes sont associées à un meilleur pronostic ou à une plus grande survie à long terme (Kiecolt-Glaser J.K. *et al.*; 1999; Witek Janusek L. ; 2008). De la même façon, la croissance des tumeurs semble favorisée par des taux anormalement bas d'IL-12 et de TNF- $\alpha$  ainsi que par une surproduction locale d'IL-10 et de TGF- $\beta$ . Une fonction NK déficiente ou une perturbation de la balance Th1/Th2 - comme observé lors d'un stress- pourrait ainsi faire craindre le développement et la dissémination des tumeurs. Dernier exemple, les réponses anticorps suite à la vaccination sont moins durables, plus faibles, et plus longues à se mettre en place après un stress; on pourrait en déduire que des individus stressés seront moins résistants à des infections par des pathogènes extracellulaires, à cause de leur réponse humorale déficiente... Toutes ces hypothèses sont fort probables (pour S.Bonfils, il est même tout à fait clair que « la réponse immunitaire est un facteur important dans le contrôle de la maladie néoplasique, qu'il s'agisse d'immunité générale ou d'immunité néoplasique » (Citation tirée de l'ouvrage de S.Idelman « Psychosomatique et Guérison ») mais la prudence reste de mise : il ne s'agit encore que de simples suppositions.

Enfin, il reste à savoir dans quelle mesure des variations ponctuelles sur l'une ou l'autre de ses composantes reflète une altération globale de la fonction immunitaire et annonce une baisse potentiellement morbide des défenses de l'hôte : « what is less clear is whether psychologically induced changes in immunity are of the magnitude or type that would alter the ability of the body to fight disease » (Cohen S. and Herbert T.B.; 1996).

De son côté, R.Ader pense qu'il est beaucoup plus probable que les dysfonctionnements se maintiennent dans des limites physiologiques normales : « [...] the complexity of the cellular interactions involved and the feedback and feedforward pathways within and between the immune and nervous systems, the only behaviorally induced response that could reasonably be expected is the one that would not exceed homeostatic limits » (Ader R. ; 2000). Ils n'entraîneraient par conséquent des répercussions cliniques que lorsqu'ils se combinent à des

pathogènes environnementaux, à des pathologies pré-existantes ou latentes, ou encore à des baisses dans les défenses de l'hôte (sujets vulnérables comme les personnes âgées ou les jeunes enfants), c'est-à-dire lorsqu'ils se déclarent sur / ou contribuent à la mise en place d'un terrain particulier chez un individu caractérisé avant tout par son histoire individuelle, son patrimoine génétique et sa structure psychique.

Au final, il est important de souligner que certaines critiques adressées à la PNI relèvent de mauvaises interprétations ou de schémas de projection simplistes dépassant largement son paradigme de base. D'où l'importance d'en rappeler les limites originelles et conceptuelles. La PNI est une science qui permet de mieux comprendre les balances complexes régissant l'homéostasie chez l'homme ; elle observe activement les conséquences immunitaires de variables psycho-émotionnelles mais doit rester très prudente avant de leur inférer un rôle étiologique dans la pathogenèse des maladies. Les altérations immunitaires ne représentent certainement qu'un volet dans l'éventail multifactoriel des dysfonctionnements impliqués.

## CONCLUSION

L'émergence de disciplines comme la PNI ou la psycho oncologie témoigne d'un changement radical dans l'approche biomédicale occidentale, et de la pertinence de la rencontre entre différentes spécialités vers une approche globale de l'être humain. Au-delà du morcellement actuel en système ou organes, il faudrait penser en termes d'entité « corps-esprit » et voir dans l'organisme un tout doté d'une superintelligence. Les mécanismes en jeu sont d'une complexité et d'une puissance incroyables. Les interactions et les balances régulatrices tissent des fils habilement enchevêtrés qu'il est difficile de démêler. Le SI au même titre que d'autres fonctions biologiques, participe à la réponse de l'hôte aux stress environnementaux (physiques et psychiques). Son activation provoque à l'inverse des modifications comportementales, endocriniennes et végétatives au niveau central et périphérique. Appréhender le SI comme un « cerveau mobile » ou un sixième « organe des sens » (Blalock J.E. et Smith E.M. ; 1985b), sous-entend une fonction qui dépasse largement la conception mécaniste classique et suggère un rôle de qualité "informationnelle". Il n'existe au final peut être donc pas de meilleur candidat que le SI pour illustrer le concept de globalité...

Les répercussions de facteurs psycho-émotionnels (stress, personnalité, humeur, *coping*) sur l'immunité et le déroulement des processus physiologiques sont aujourd'hui largement démontrées. Les recherches en PNI viennent apporter des bases scientifiques aux théories millénaires de Galien ou aux thèses plus récentes de la médecine psychosomatique, si longtemps sujettes à controverse. Même si tous les mécanismes ne sont pas complètement élucidés à l'heure actuelle, cela ne remet en question ni leur existence ni le bien fondé de cette discipline (D'après l'interview de R. Ader par B. Azar « Father of PNI reflects on the field's growth »). Les découvertes de la PNI dans le domaine de la Santé sont d'une telle envergure qu'elles suscitent l'intérêt d'autres sciences sociales comme la sociologie ou la socio économie. Ces dernières intègrent à présent le suivi des paramètres immunitaires dans des études de communauté (« community studies ») et même dans de larges études épidémiologiques destinées à évaluer les corrélations entre des problèmes de société et la Santé. En apportant des éléments de réponse mécanistique au problème corps – esprit, la PNI permet de rappeler l'importance d'une relation médecin/malade axée sur la prise en charge globale du patient, approche intégrative des particularités qui fondent l'homme dans son individualité. Et de changer également certaines des pistes que suivent les scientifiques pour

transformer le fruit de leurs recherches en outils thérapeutiques (dispositifs stimulant le nerf vagal dans le traitement de la dépression ou de l'épilepsie par exemple), mais également préventifs (relaxation, vie saine...).

L'évidence fournie par la PNI en matière d'unité Psyché-Soma présente néanmoins deux déviations principales.

La première relève du psychologisme. Il serait excessivement simpliste et surtout très dangereux d'imputer l'origine de toutes les maladies à des dysfonctionnements ou des troubles psychiques. On ne développe pas forcément un cancer et heureusement d'ailleurs parce que l'on a vécu un deuil ou un divorce très houleux. Si la PNI s'intéresse aux interactions complexes et bidirectionnelles régissant les systèmes, c'est aussi pour mieux mettre en garde contre des doctrines trop univoques. Que ce soit les principes réducteurs d'une médecine fragmentaire traitant le seul symptôme physique sans en rechercher la cause. Ou ceux de médecines non conventionnelles abusives expliquant sans vergogne que toute maladie est d'origine psychique et qu'il est inutile de continuer à les traiter de manière physique (médicaments, interventions chirurgicales, radiothérapie...). Il ne faut surtout pas que la PNI puisse servir de « couverture » ou de justification scientifique à des médecines holistiques en quête de preuves rationnelles. Dans l'interview précédemment citée, réalisée en 1999, «Father of PNI reflects on the field's growth », R.Ader exprime à la fois son plaisir et sa fierté quant aux avancées de la science qu'il a fondée, et ses craintes quant à son utilisation abusive ou détournée « «Robert Ader finds the rise in popularity of psychoneuro-immunology gratifying and frightening.[...] .. he fears the term he coined will be undermined by "so-called-friends"--clinicians and researchers who embrace the idea of holistic or alternative medicine too zealously and use PNI data to legitimize claims for all types of alternative therapies». La PNI pourrait être victime de sa propre doctrine. Des études biaisées, une mauvaise interprétation, un détournement de ses concepts originels ou une vulgarisation excessive ne pourraient que la desservir et servir de terreau pour le développement et la justification de pratiques abusives.

Le deuxième danger est de culpabiliser le patient. Certes, des individus trop colériques, trop stressés, ou vivant des événements difficiles, peuvent représenter des « terrains » au sens physiologique du terme, propices au développement de certaines pathologies. Mais la maladie est un élément multifactoriel. Et on ne peut attribuer la responsabilité de sa maladie au seul patient. Encore pire que simple spectateur, le malade en deviendrait le principal instigateur.

A l'avenir, la PNI devra résoudre certaines de ses contradictions en poursuivant ses investigations mécanistiques, en améliorant ses connaissances en matière de neuroanatomie fonctionnelle, en développant des protocoles de recherche expérimentaux bien cadrés et des consensus méthodologiques, ou en mettant en place des études longitudinales de nature prospective. Elle devra se pencher plus avant sur la signification adaptative et surtout le degré d'implication des altérations immunitaires sur le développement de processus physiopathologiques, afin de conserver une place active dans la recherche expérimentale et clinique. Mais l'efficacité et la qualité d'une telle démarche ne peuvent se concevoir autrement qu'au sein d'un environnement pluridisciplinaire, où travaillent conjointement des immunologistes, des psychologues, des neurobiologistes et des cliniciens. C'est dans ces conditions que pourront être mises à jour les bases d'une approche systémique intégrative et d'une médecine globale, considérant la seule entité capable de réconcilier et transcender les concepts de Psyché et de Soma : l'Homme.

Vu, le Président du jury,

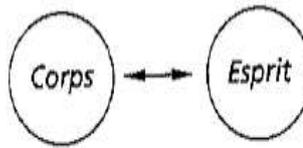
Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR

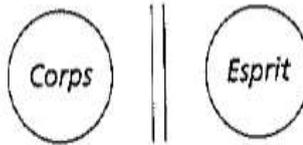
# ANNEXES

---

**INTERACTIONNISME :**  
Corps et esprit sont différents et séparés, mais ont une influence réciproque (Descartes)



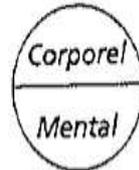
**PARALLÉLISME :**  
Corps et esprit sont distincts et séparés, n'ont pas d'influence réciproque, mais les activités corporelles et mentales sont en corrélation parfaite (Leibniz)



**HYLOMORPHISME :**  
Corps et esprit forment une substance complète (Aristote)

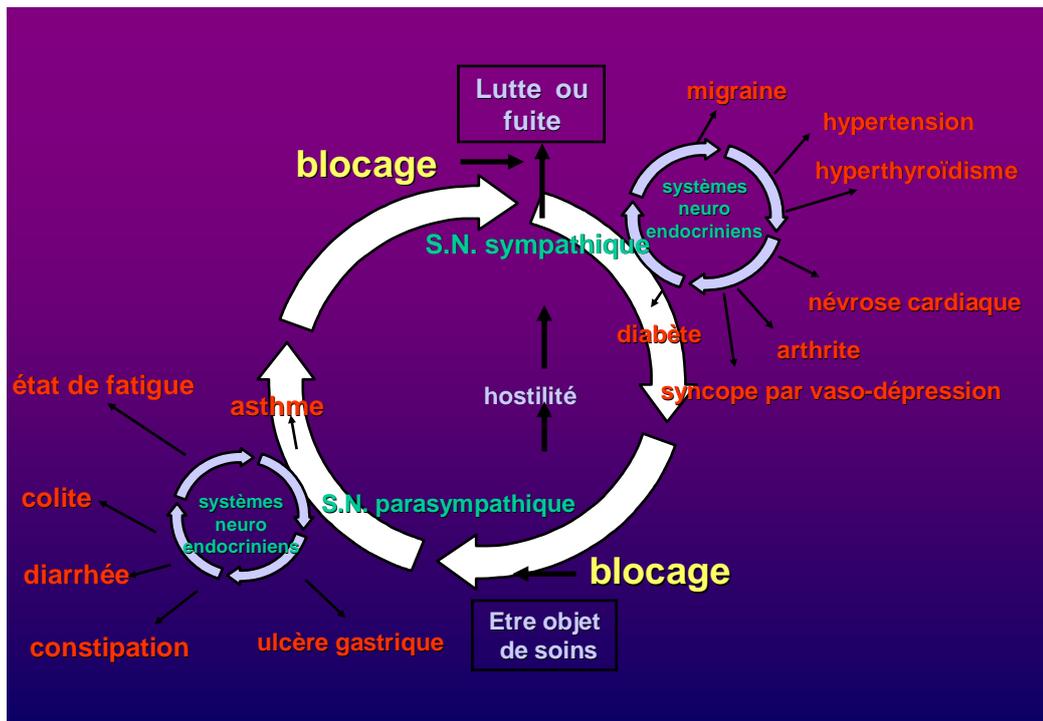


**THÉORIES DU DOUBLE ASPECT :**  
L'homme est un organisme qui se manifeste sous deux aspects différents : corporel et mental (Wundt)



Nom	Théorie	Formes	Point de vue	Représentants
MONISME	Existence d'un seul principe dans l'homme : corps ou âme	IDÉALISME	L'âme spirituelle est la seule réalité	Berkeley idéalistes du XIX <sup>e</sup> siècle; Hegel
		MATÉRIALISME	Le corps matériel est la seule réalité	Hobbes, de La Mettrie, Cabanis, Moleschott, Haeckel
DUALISME	Existence de deux différents principes dans l'homme : corps et âme	HYLOMORPHISME	Corps et âme forment une seule substance	Aristote, Thomas d'Aquin, néoscholasticiens
		INTERACTIONNISME	Corps et âme sont deux substances ayant une influence réciproque	Descartes
		PARALLÉLISME	Corps et âme sont deux substances agissant de façon indépendante	Leibniz
		PARALLÉLISME-PSYCHOPHYSIQUE	Corps et esprit sont deux aspects différents de l'homme	Wundt

**Annexe 1 : Le problème corps – esprit : principales doctrines (Tiré de l'ouvrage de Haynal A. « Médecine Psychosomatique, Aperçus psychosociaux »)**

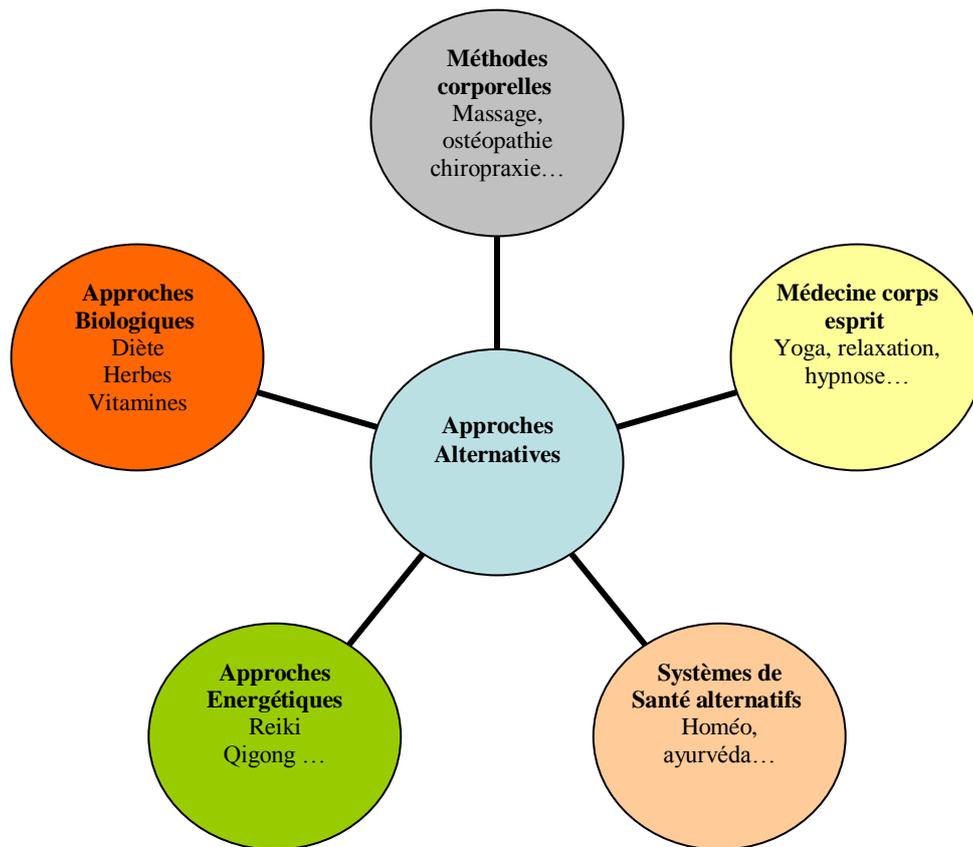


**Annexe 2 :**

**L'approche physiologiste de F. Alexander : concept de la spécificité dans l'étiologie des troubles des fonctions viscérales**

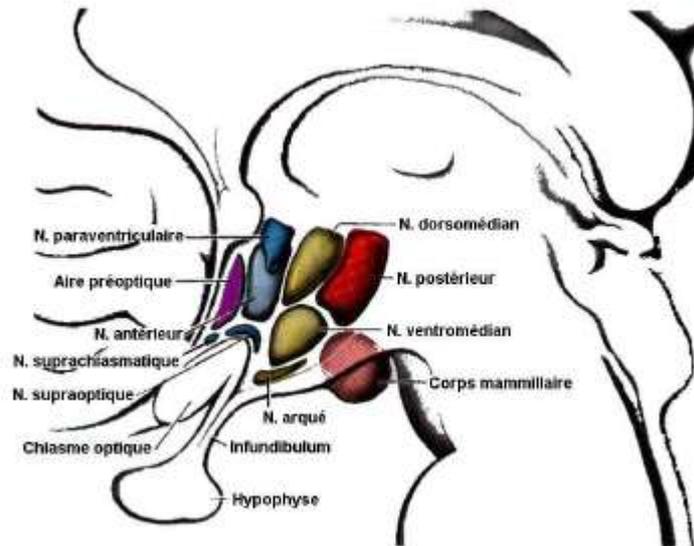
Ce diagramme présente deux types de réponses viscérales aux états émotionnels. A droite, on voit les troubles qui pourraient se développer quand l'expression des tendances hostiles agressives (lutte ou fuite) est bloquée et ne se traduit pas dans le comportement manifeste ; à gauche, on voit les troubles qui se développeraient quand les tendances à la dépendance et à la recherche d'appui sont bloquées

(Selon Alexander, 1952, texte tiré de l'ouvrage de Haynal A. « Médecine Psychosomatique, Aperçus psychosociaux »; illustration disponible dans la présentation de Zdanowicz N. « Psychosomatique et psychanalyse »)



### Annexe 3 :

**Classement des thérapies non conventionnelles/alternatives** selon les chercheurs du National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) aux Etats-Unis

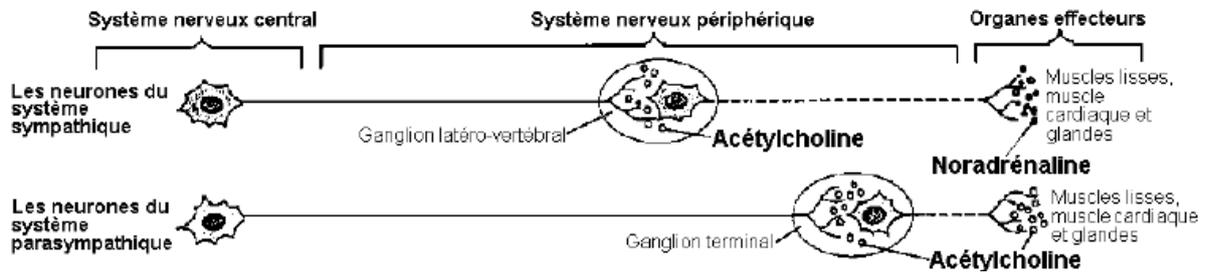


Les noyaux hypothalamiques (vue sagittale)

#### Annexe 4 :

#### Structure anatomique de l'hypothalamus

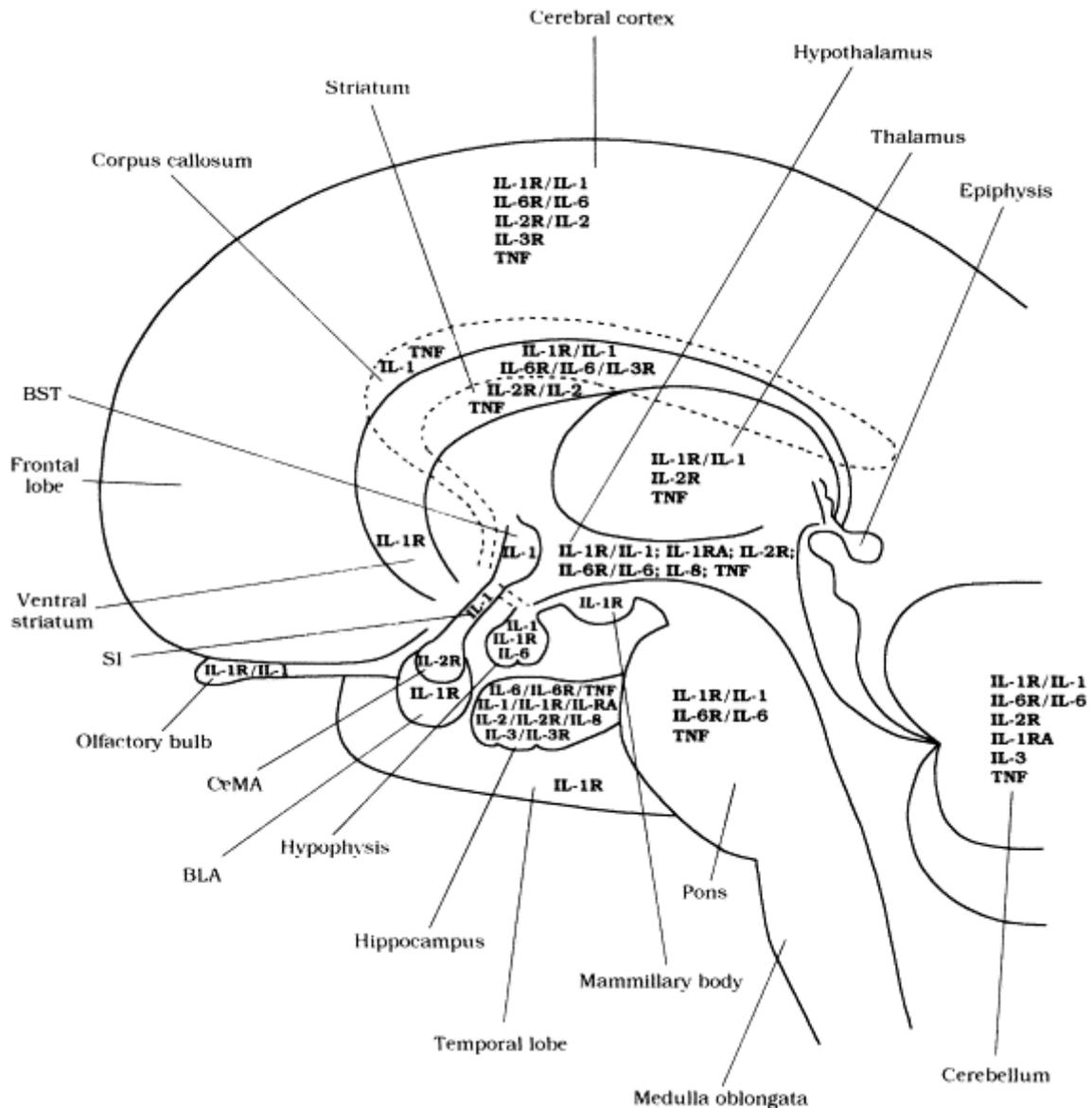
(Tiré du cours du Dr W.S. Marcantoni : « Le SNA et les fonctions vitales »)



#### Annexe 5 :

#### Organisation nerveuse des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques

(Tiré du cours du Dr W.S. Marcantoni : « Le SNA et les fonctions vitales »)



### Annexe 6 :

#### Répartition des récepteurs aux cytokines au niveau des structures cérébrales (résultats d'études chez le rat, la souris et le porc ainsi que chez l'homme)

Les récepteurs de l'IL-1 sont principalement localisés dans l'hippocampe, l'hypothalamus, les cellules granulaires du cervelet et la couche granulaire du gyrus denté, ceux de l'IL-6 sont situés dans l'hippocampe, l'habenulae, l'hypothalamus, le gyrus dentelé et le cortex pyriforme, ceux de l'IL-2 au niveau du cortex préfrontal, du septum, du striatum, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du locus coeruleus ou du cervebellum. Enfin 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, ainsi que sur les oligodendrocytes

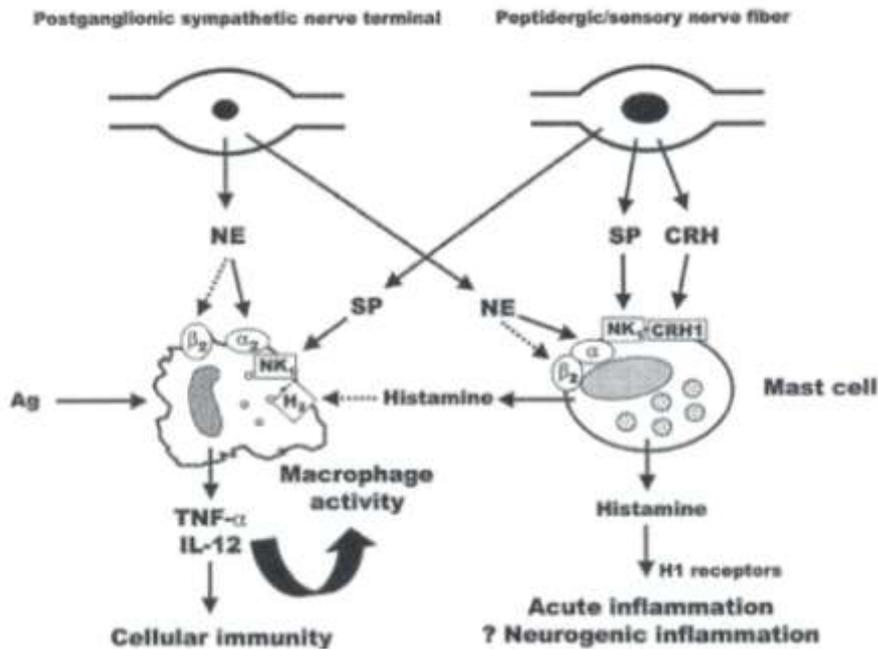
Abbréviations : CeMA : Amygdale centromédiale BLA : Amygdale baso latérale BST : Noyau du lit de la strie terminale SI : Substantia innominata (D'après Haas H.S. et Schauenstein K; 1997)

Receptor	Limbic area
IL-1R	Molecular and pyramidal cell layer of the hippocampus Molecular and granule cell layer of the dentate gyrus Cingulate cortex Entorhinal cortex Subiculum Basolateral amygdala Olfactory bulb Medial habenula Anterior dorsal thalamus Septum Nucleus accumbens
IL-1	Pyramidal cell layer of the hippocampus Granule cell layer of the dentate gyrus Olfactory bulb Bed nucleus of the stria terminalis Substantia innominata
IL-1RA	Dentate gyrus
IL-2R/IL-2	Pyramidal cell layer of the hippocampus Granule cell layer of the dentate gyrus
IL-3R	Hippocampus
IL-3	Hippocampus Medial habenula
IL-6R/IL-6	Hippocampus
IL-8	Hippocampus
TNF- $\alpha$	Hippocampus

#### Annexe 7 :

#### Localisation des récepteurs aux cytokines au niveau du système limbique

(D'après Haas H.S. et Schauenstein K; 1997)

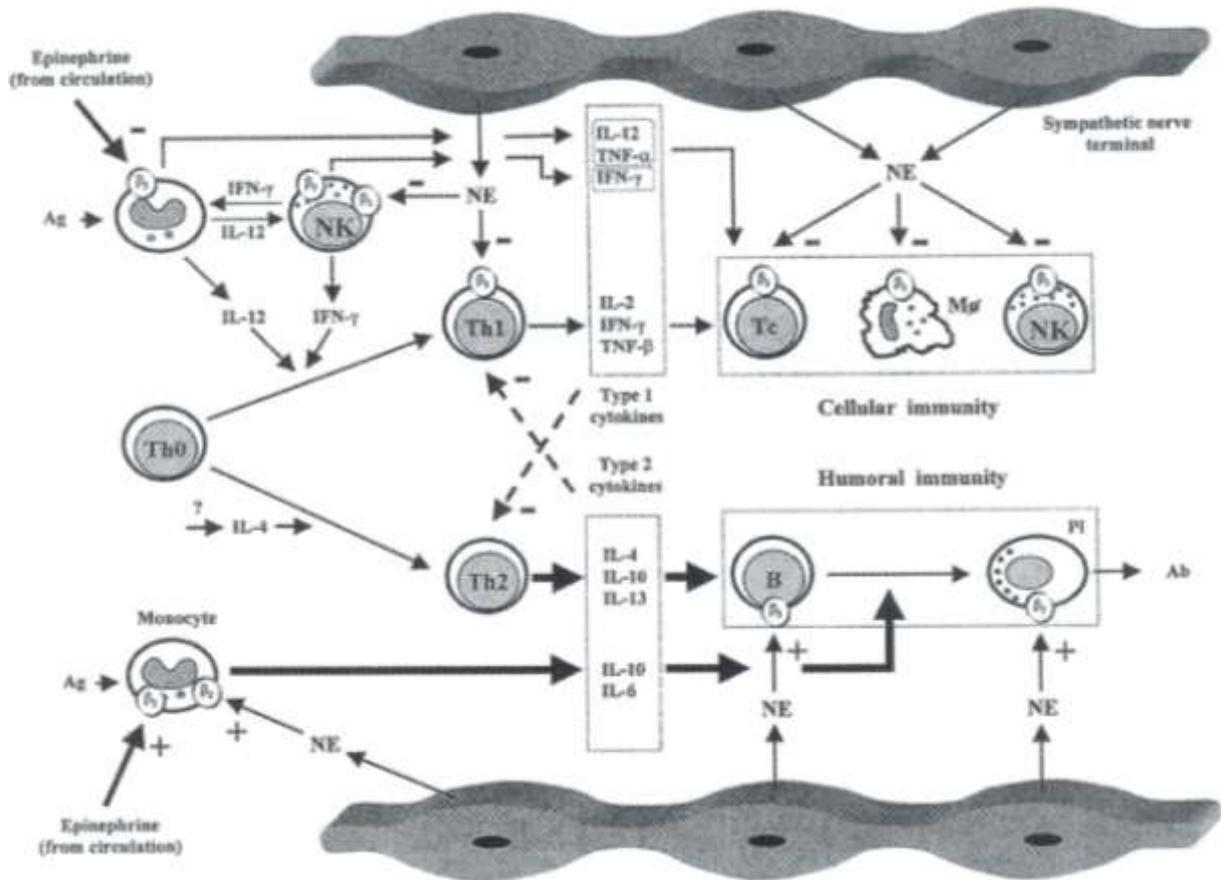


### Annexe 8 :

#### Action des CA et des neuropeptides sur la sécrétion de TNF $\alpha$ et d'IL-12, ainsi que sur l'activité des macrophages

Le TNF- $\alpha$  et l'IL-12 stimulent l'activité des macrophages activés, des cellules NK et des LTC, les acteurs principaux de l'immunité cellulaire. Une production excessive en TNF- $\alpha$  et en IL-12 joue un rôle prépondérant dans les réponses inflammatoires et les dommages tissulaires observés au cours de pathologies auto-immunes comme l'arthrite rhumatoïde ou la sclérose multiple. L'activité des macrophages est modulée à la fois par la NAd via l'expression des récepteurs  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  (l'effet majoritaire étant l'effet inhibiteur exercé via le récepteur  $\beta_2$ ), la sécrétion locale de SP par les fibres nerveuses sensorielles et la libération d'histamine par les mastocytes. Il faut noter que la sécrétion de SP et de CRH peut favoriser la libération d'histamine avec pour conséquence une vasodilatation, une inflammation aiguë ou une inflammation neurogénique suite à la stimulation des récepteurs histaminergiques de type H1.

Globalement, l'effet inhibiteur ou stimulant des CA sur l'activité des macrophages dépend de l'expression des récepteurs  $\alpha_2$  sur les macrophages et les mastocytes, de la présence de médiateurs locaux (Histamine, SP ou CRH) ou de l'état d'activation/différenciation du macrophage (*D'après Elenkov et al. ; 2000*)

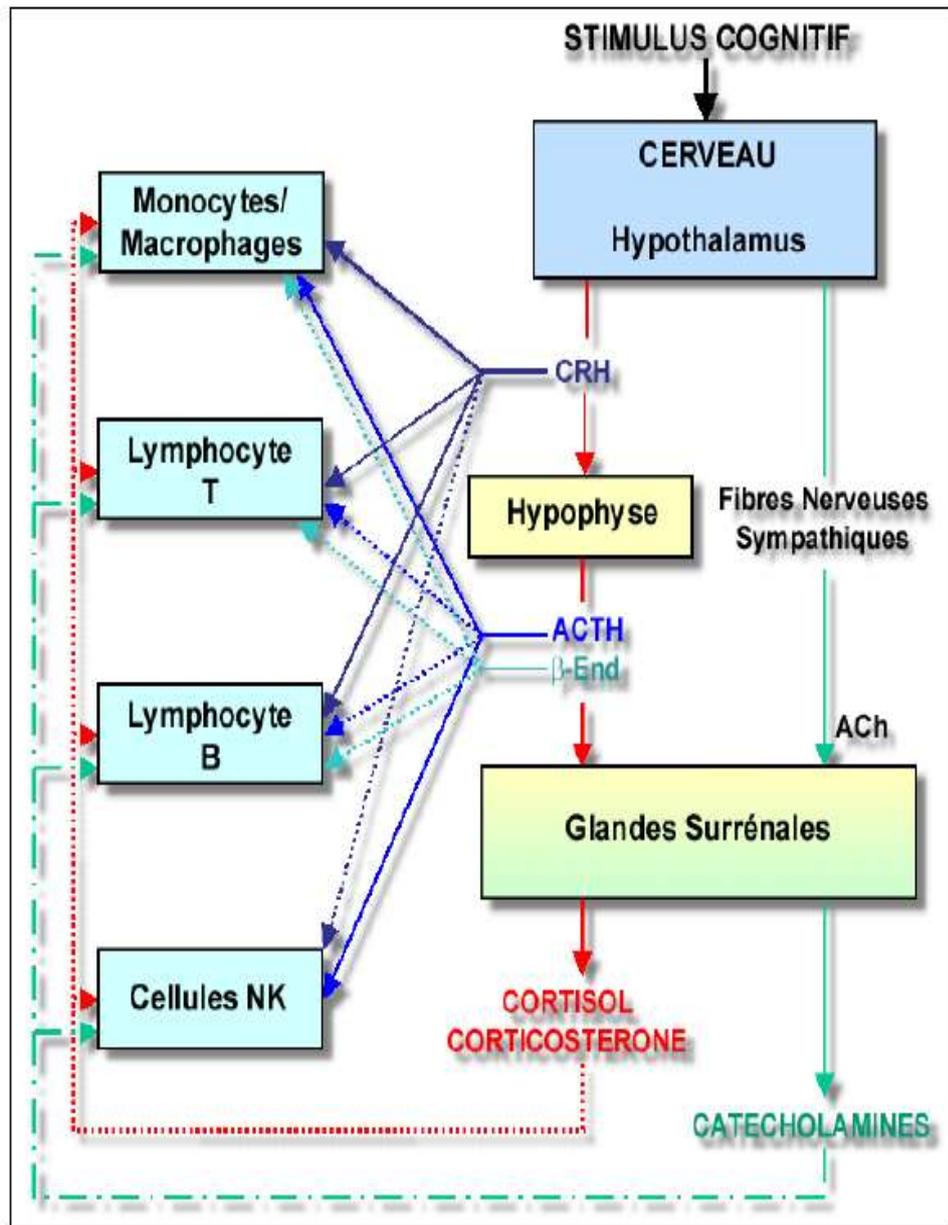


### Annexe 9 :

#### Rôle des cellules Th1 et Th2, ainsi que des cytokines de type 1 (pro-inflammatoires) et 2 (anti-inflammatoires) dans la régulation des réponses cellulaires et humorales

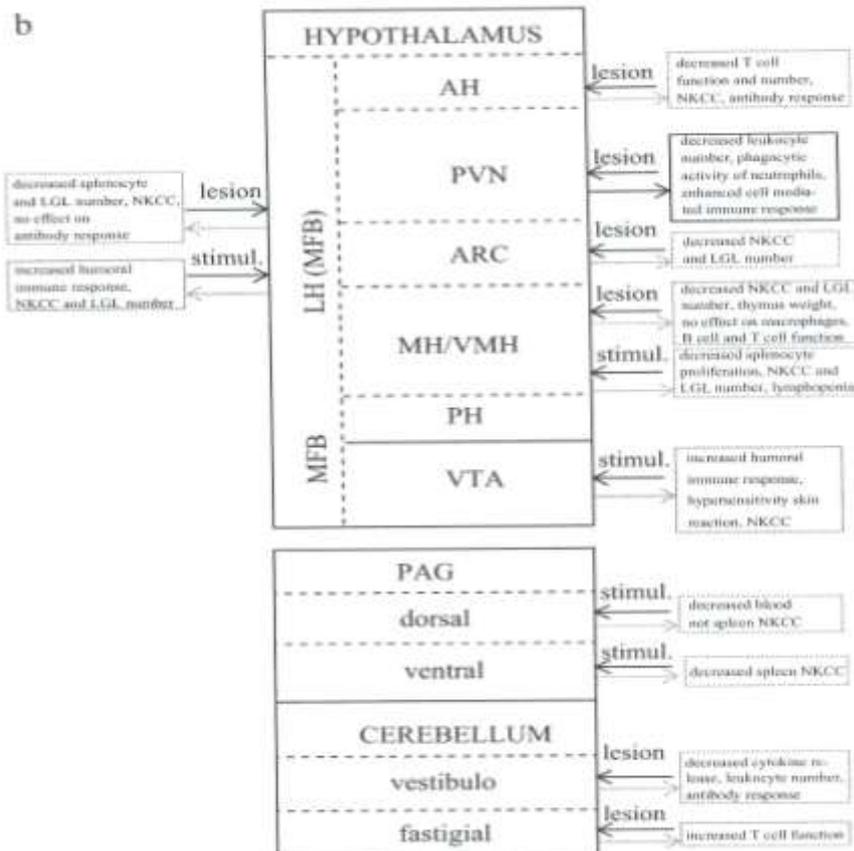
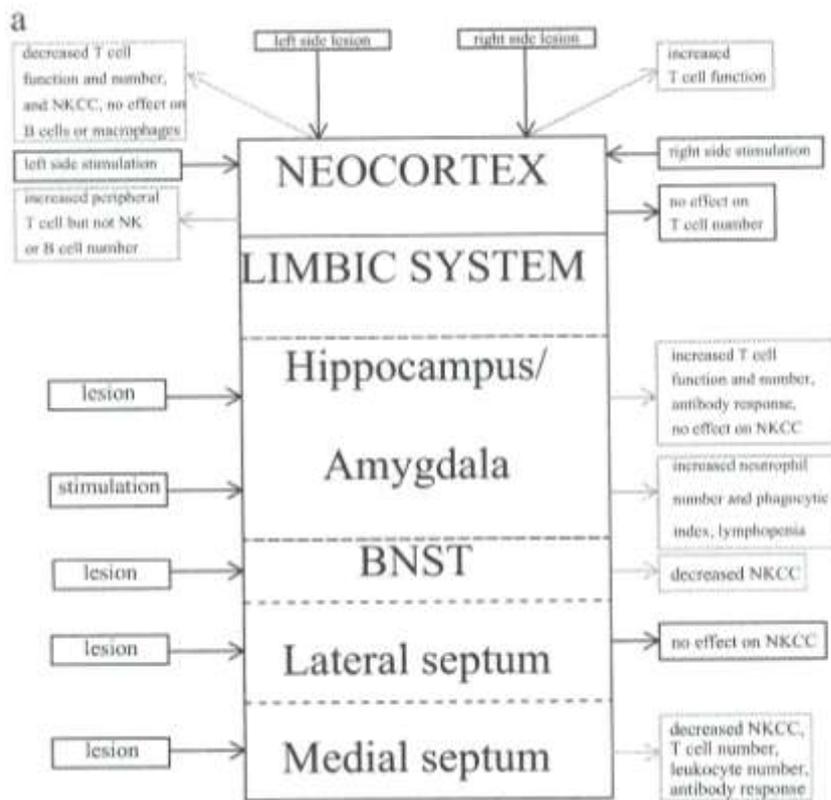
La réponse cellulaire est favorisée par les cytokines de type 1, sécrétées par les CPA et les cellules Th1 ; la réponse humorale par les cytokines de type 2, libérées par les CPA et les cellules Th2. La source cellulaire de l'IL-4 qui stimule la différenciation des LT naïfs en Th2 reste méconnue. L'immunité cellulaire assure une protection contre les bactéries intracellulaires, les protozoaires, les champignons et de multiples virus. L'immunité humorale protège des parasites multicellulaires, des bactéries extracellulaires, de certains virus, des toxines solubles ainsi que des allergènes.

Les CA modulent la balance Th1/Th2, en favorisant la libération de cytokines de type 2, au détriment des cytokines de type 1. (Pour rappel, les clones Th1 expriment des récepteurs  $\beta_2$  ; ce qui n'est pas le cas des clones Th2). Adrénaline et NAd exercent donc un effet globalement inhibiteur sur les réponses cellulaires (NK, LTC et macrophages) et stimulant sur les réponses humorales (D'après Elenkov et al.; 2000)



- > Effet activateur
- ..... Effet inhibiteur
- - - - - Effet activateur ou inhibiteur

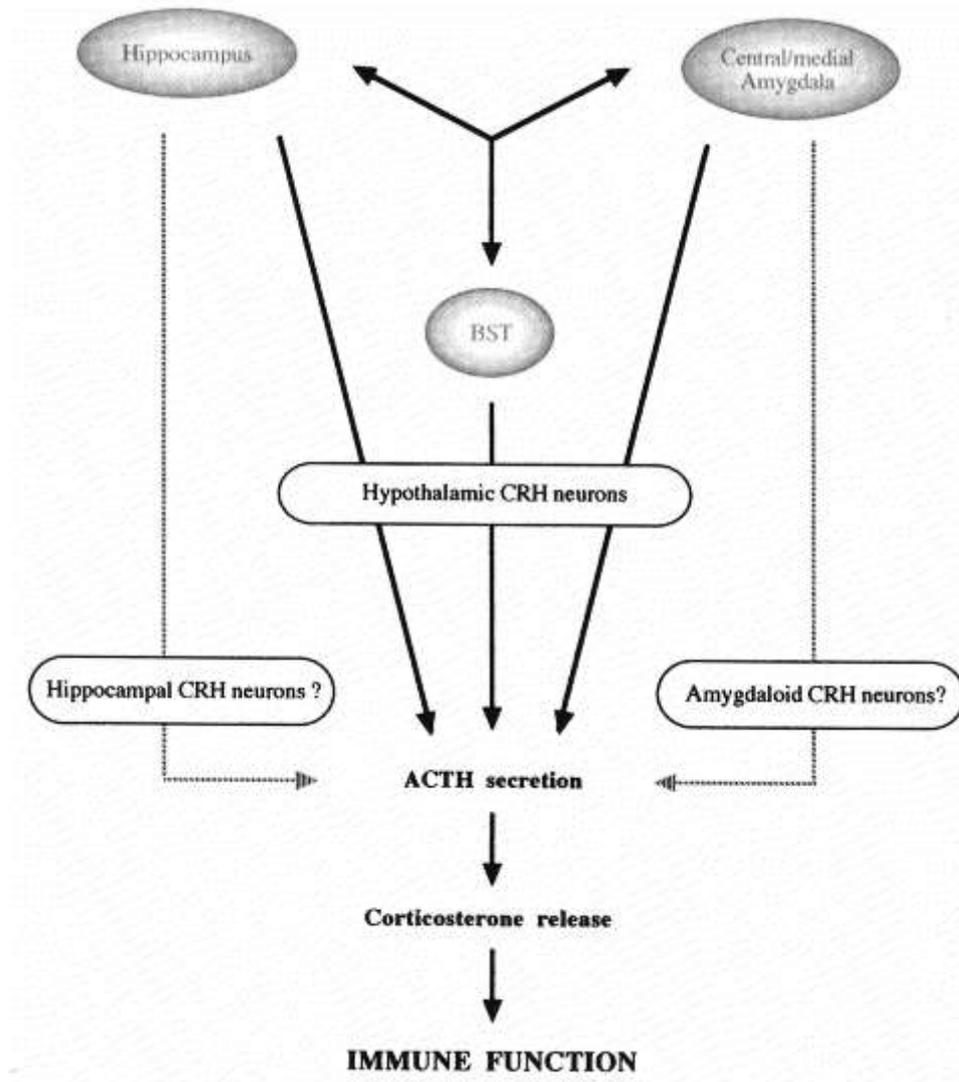
**Annexe 10 :**  
**Effets des hormones du stress sur les principaux acteurs du système immunitaire**  
*(Tiré de la thèse de Lacoste A. ; 2001)*



La régulation de l'immunité est latéralisée au niveau du néocortex ; chaque hémisphère « compense » l'activité de l'autre. D'autre part, le néocortex a une action directe sur la production thymique via le SNS.

Les structures limbiques exercent des actions variées ; des lésions du complexe amygdale/hippocampe ont des effets positifs sur de nombreux paramètres immunitaires ; tandis que des lésions au niveau du noyau du lit de la strie terminale (BNST) inhibent les fonctions immunitaires. Des lésions du noyau préoptique ou antérieur (AH) de l'hypothalamus entraînent en général un affaiblissement de la RI ce qui suggère un effet globalement immunostimulant. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV) a un rôle majeur dans la régulation de l'immunité. Des lésions ou des stimulations du noyau ventral ont des effets immunosuppresseurs ; le noyau latéral (LH) et la zone ventro-médiale (VTA) des effets immunostimulants. Enfin, les conséquences de la stimulation des parties dorsales et ventrales de la substance grise periacqueducule sont l'inverse de celles liées à une lésion du vestibulo-cervelet ou du noyau fastigial (D'après Wrona D. ; 2006)

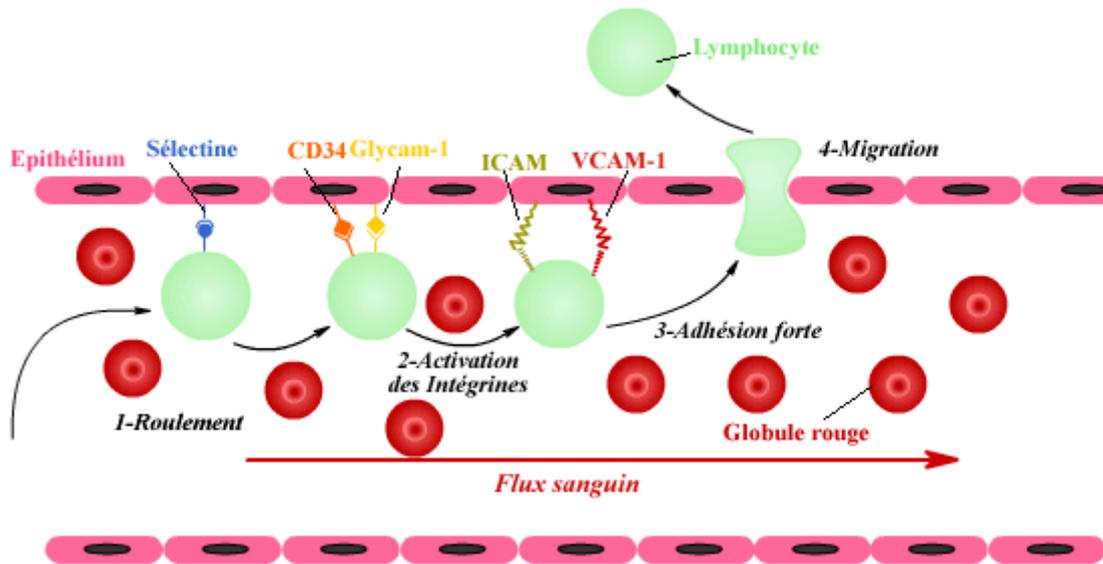
**Annexe 11 :**  
**Les structures cérébrales impliquées dans les processus d'immunomodulation :**  
**approche stéréotaxique**



**Annexe 12 :**

**Modulation de l'axe HPA par l'hippocampe et l'amygdale**

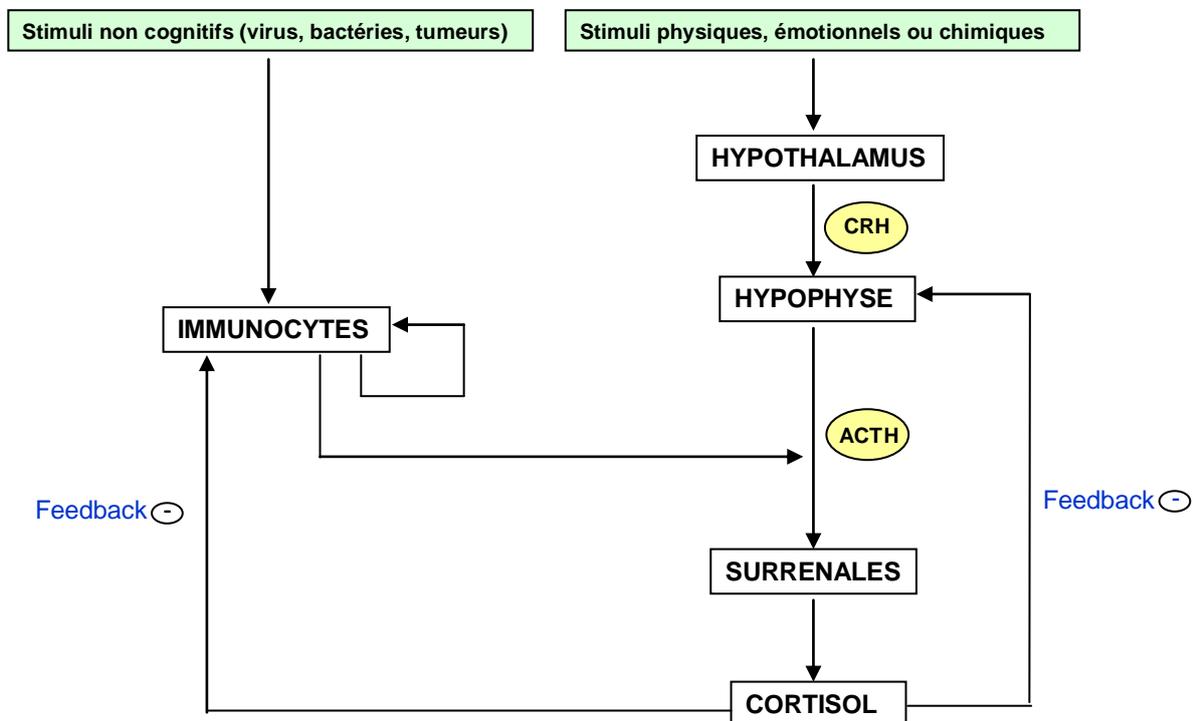
*Abbreviations : BST : Noyau du lit de la strie terminale ; CRH : corticotropin-releasing hormone ; ACTH : adrenocorticotropin  
(Tiré de Haas H.S. et Schauenstein K. ; 1997)*



### Annexe 13 :

#### Passage des lymphocytes activés au travers de la BHE

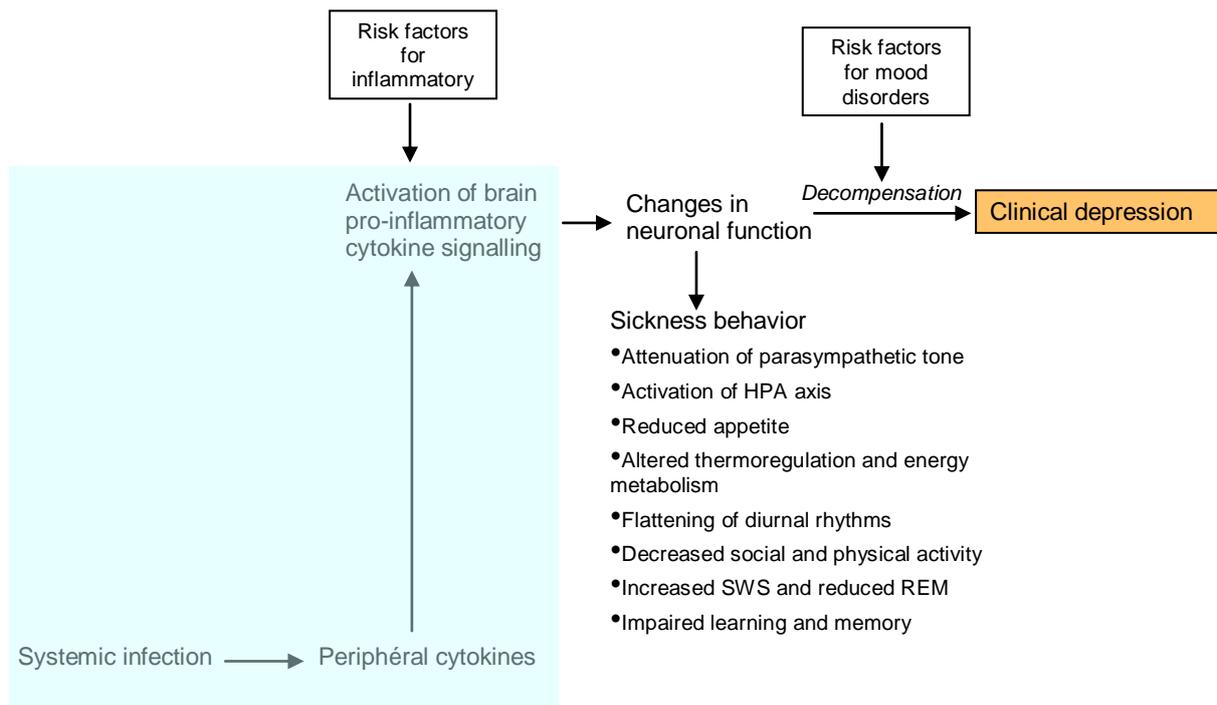
Le passage des monocytes et des lymphocytes activés au travers de la BHE s'effectue en trois étapes: roulement, adhésion, migration. Ces trois étapes mettent en jeu différentes molécules adhésives. Les cytokines  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1$  et  $IFN-\gamma$  favorisent l'expression d'ICAM et autres intégrines et favorisent l'attraction des lymphocytes et monocytes dans le SN (D'après l'article de Lafon M. « Neuroimmunologie virale »)



### Annexe 14 :

#### Représentation de l'axe immunosurrénalien

(d'après Blalock J.E. et al.; 1985)

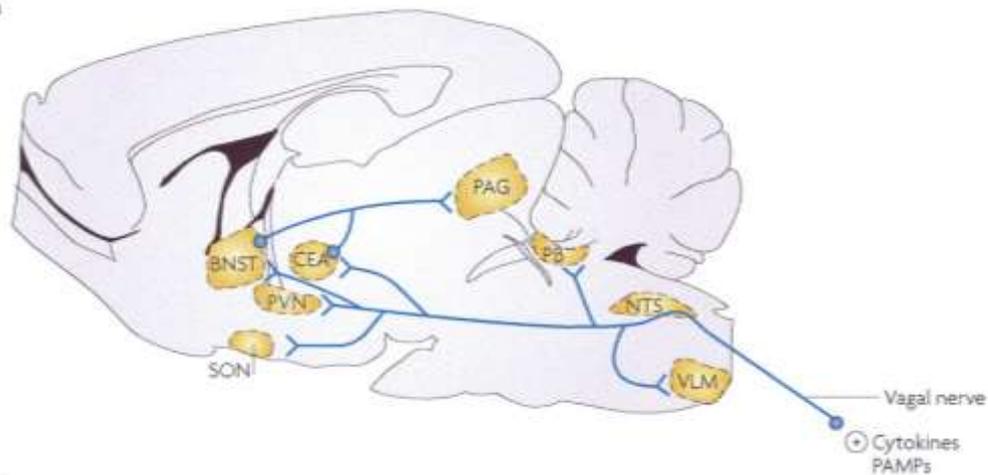


### Annexe 15 :

#### Infection systémique et dépression

La dépression apparaît lors de la « décompensation » des phénomènes régulateurs de la maladie. Le comportement maladif est normalement réversible grâce à la capacité de l'organisme à déclencher une réponse efficace et à contrebalancer les effets des cytokines pro-inflammatoires au niveau central et en périphérie. Des résultats cliniques prouvent que la dépression peut se développer sur un terrain maladif, avec lequel elle partage de nombreuses caractéristiques psychologiques et neurovégétatives. La décompensation des mécanismes régulant le comportement maladif est plus fréquente chez des personnes vulnérables, pour lesquelles les réponses inflammatoires sont plus intenses en raison de la rupture de l'équilibre entre médiateurs pro- et anti-inflammatoires (par exemple, hyperproduction de  $TNF-\alpha$ , insuffisance de la production d'IL-10...).

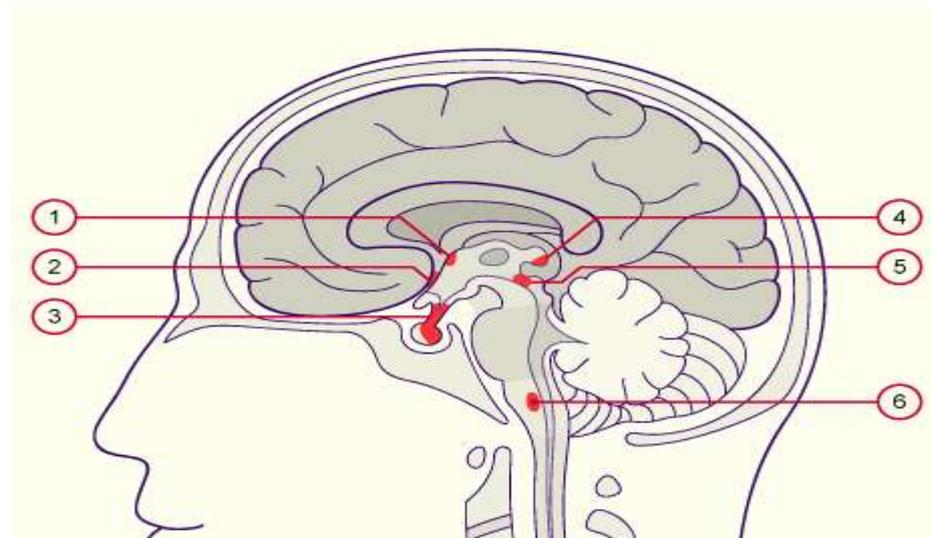
*SWS : slow-wave-sleep REM : Rapid Eye movement sleep  
(D'après Dantzer R. et al.; 2008)*



### Annexe 16 :

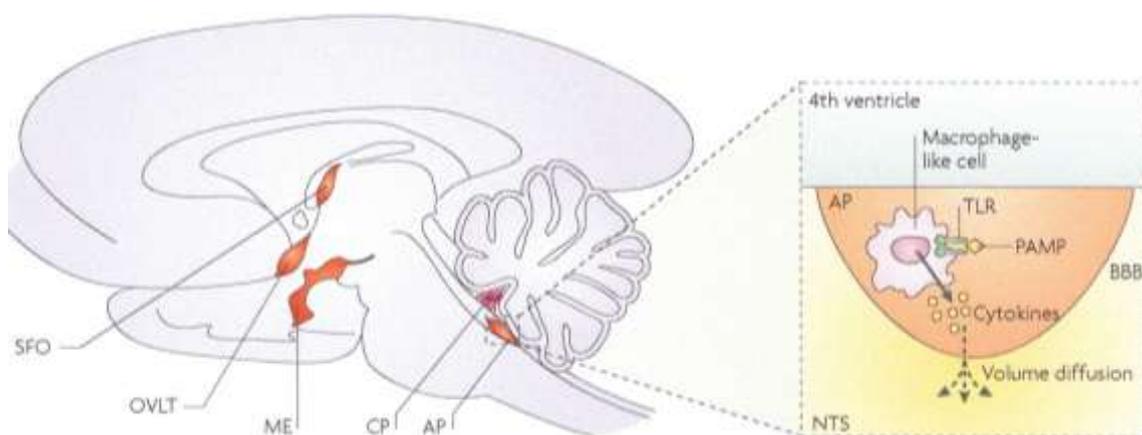
#### Régulation nerveuse du SNC par le SI

Les PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) et les cytokines activent les nerfs afférents primaires comme le nerf vagal lors d'infections abdominales et viscérales, ou les nerfs trijumeaux lors d'infections ORL. Les afférences vagales se projettent au niveau du noyau du tractus solitaire, puis de là au noyau parabrachial (PB) –principal relais des informations immunes périphériques vers les noyaux cérébraux : amygdale, thalamus et hypothalamus-, à la médulla ventrolatérale (VLM), aux noyaux paraventriculaires (PVN) et supraoptique (SON) de l'hypothalamus, à la partie centrale de l'amygdale (CEA) et au noyau du lit de la strie terminale (BNST). Ces deux dernières structures issues de l'amygdale se projettent elles même au niveau de la substance grise peri-aqueducule (PAG) (*D'après Dantzer R. et al. ; 2008*)



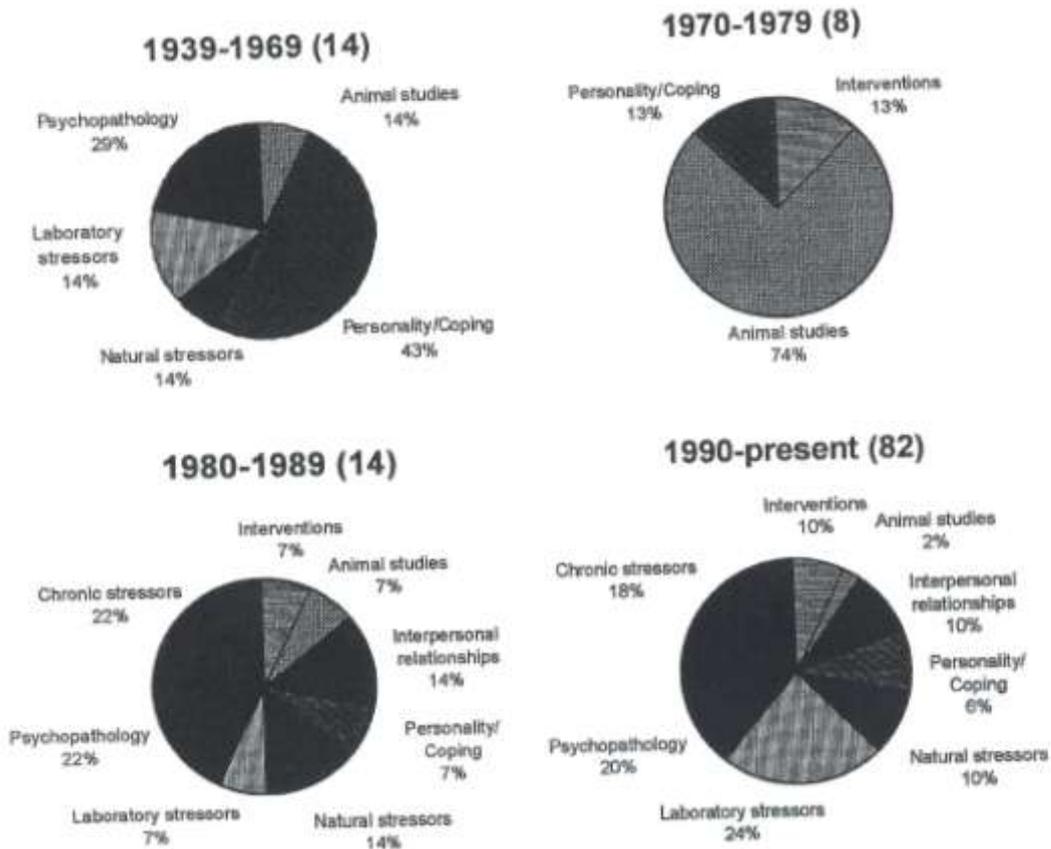
- 1 organe subfornical
- 2 organe vasculaire de la lame terminale
- 3 neurohypophyse
- 4 glande pinéale ou épiphyse
- 5 organe subcommissural
- 6 area postrema

**Annexe 17 :**  
**Représentation schématique des organes circumventriculaires dans la région du 3ème et 4<sup>ème</sup> ventricule**

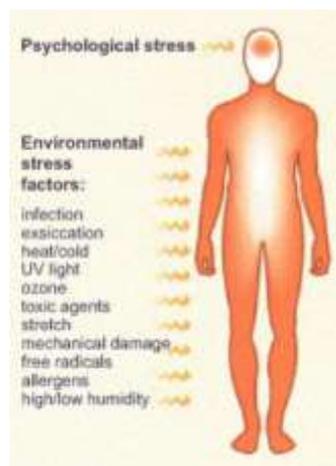


**Annexe 18 :**  
**Régulation humorale du SNC par le SI via les organes circumventriculaires (OCV)**

Les PAMPs atteignent le cerveau au niveau du plexus choroïde (CP) et des organes circumventriculaires : OCV (notamment l'éminence médiane –ME-, l'organe vasculaire de la lame terminale –OVLT- l'area postrema –AP- et l'organe subfornical –SFO). Dans les OCV, les PAMPs induisent la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires et de prostaglandines par les cellules *macrophage-like* qui expriment des récepteurs de type Toll-like. Ces médiateurs atteignent ensuite les autres structures cérébrales, probablement par diffusion volumique (D'après Dantzer R. et al.; 2008)



**Annexe 19 :**  
**Principaux types de facteurs psychologiques étudiés pour leur influence sur l'immunité**  
 publiés dans la revue « Psychosomatic Medicine » entre 1939 et 2000. Les chiffres entre  
 parenthèses correspondent au nombre d'études menées par période de temps  
*(d'après Kiecolt-Glaser J.K. et al.; 2002)*



**Annexe 20 :**  
**Exemples de stress psychologiques et environnementaux**  
*(Tiré de Arck P.C. et al.; 2006)*

Ne tenir compte que des événements qui se sont produits au cours des 24 derniers mois :

Décès du conjoint (100)  
Divorce (73)  
Séparation (65)  
Séjour en prison (63)  
Décès d'un proche parent (63)  
Maladies ou blessures personnelles (53)  
Mariage (50)  
Perte d'emploi (47)  
Réconciliation avec le conjoint (45)  
Retraite (45)  
Modification de l'état de santé d'un membre de la famille (44)  
Grossesse (40)  
Difficultés sexuelles (39)  
Ajout d'un membre dans la famille (39)  
Changement dans la vie professionnelle (39)  
Modification de la situation financière (38)  
Mort d'un ami proche (37)  
Changement de carrière (36)  
Modification du nombre de disputes avec le conjoint (35)  
Hypothèque supérieure à un an de salaire (31)  
Saisie d'hypothèque ou de prêt (30)  
Modification de ses responsabilités professionnelles (29)  
Départ de l'un des enfants (29)  
Problème avec les beaux-parents (29)  
Succès personnel éclatant (28)  
Début ou fin d'emploi du conjoint (26)  
Première ou dernière année d'études (26)  
Modification de ses conditions de vie (25)  
Changements dans ses habitudes personnelles (24)  
Difficultés avec son patron (23)  
Modification des heures et des conditions de travail (20)  
Changement de domicile (20)  
Changement d'école (20)  
Changement du type ou de la quantité de loisirs (19)  
Modification des activités religieuses (19)  
Modification des activités sociales (18)  
Hypothèque ou prêt inférieur à un an de salaire (17)  
Modification des habitudes de sommeil (16)  
Modification du nombre de réunions familiales (15)  
Modification des habitudes alimentaires (15)  
Voyage ou vacances (13)  
Noël (12)  
Infractions mineures à la loi (11)

Si d'autres événements ou situations stressantes se sont produits au cours des 24 derniers mois, les noter en leur accordant une valeur identique à celle d'événements comparables (ex: grève et modification des conditions de vie, conflit avec des collègues de travail et problèmes avec les beaux-parents, etc.). Ajouter leur valeur à celle du total des points.

Total: \_\_\_\_\_

### Résultats

Moins de 150 points: stress modéré

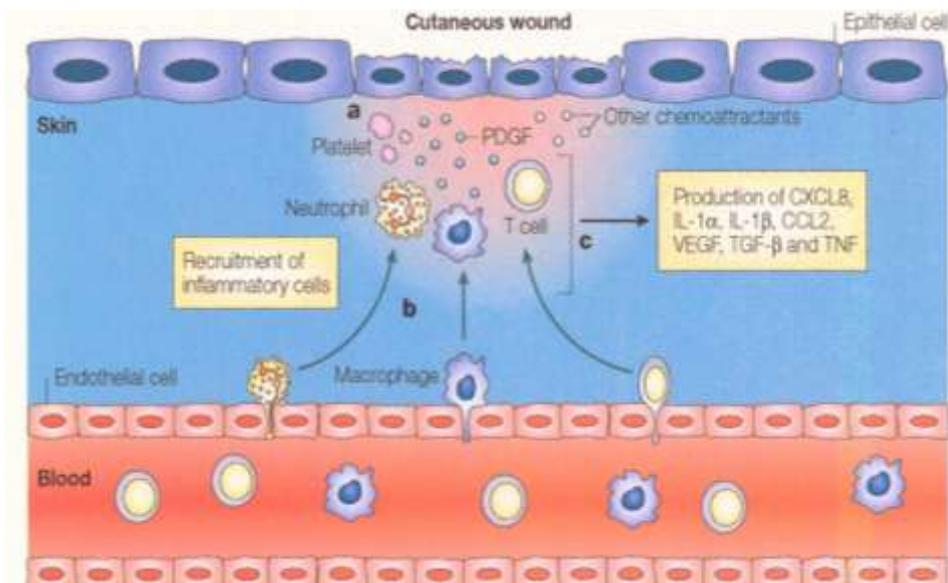
Entre 150 et 300 points : stress élevé

Plus de 300 points : stress très élevé

### Annexe 21 :

#### Échelle de Holmes-Rahe

Cette échelle est utilisée pour calculer le niveau de stress et déterminer la probabilité que la santé soit affectée au cours de l'année qui vient.

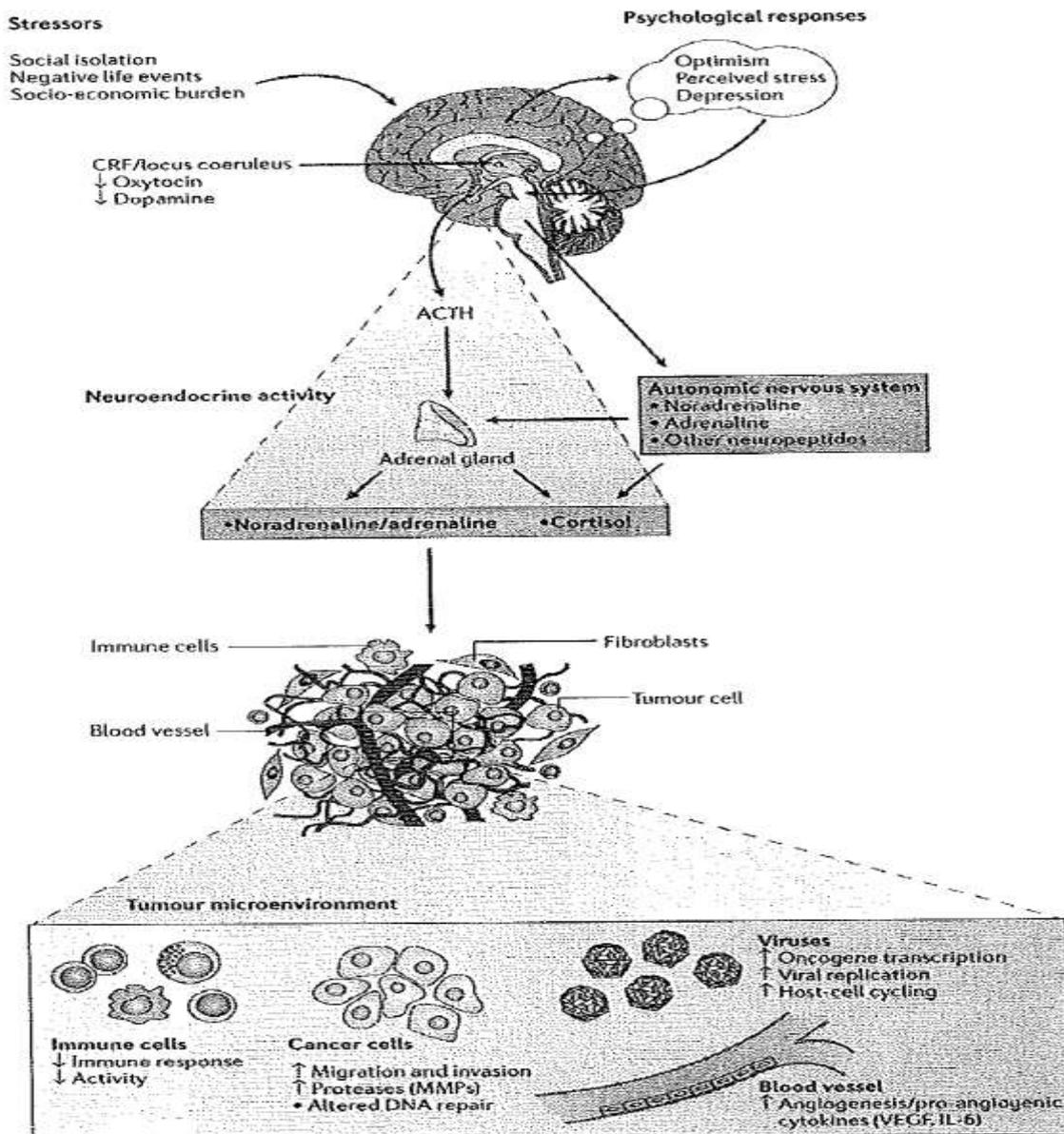


### Annexe 22 :

#### Stress et cicatrisation

Le stress peut perturber la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires lors de la phase précoce (24 H) des processus de cicatrisation, ainsi que le recrutement et l'activation des leucocytes circulants. Si l'on prend pour modèle une plaie cutanée, la phase précoce du processus de cicatrisation commence par une vasoconstriction et l'activation des plaquettes. Ces dernières se mettent à produire du platelet derived growth factor = PDGF (un facteur de croissance cellulaire) **a)** d'autres substances destinées à attirer les cellules de l'immunité (LT, neutrophiles, macrophages) sont libérées par les cellules parenchymateuses activées. Ces cellules ont un rôle important dans les processus de cicatrisation. Les neutrophiles par exemple phagocytent les débris et microorganismes, offrant la première mesure de prévention contre l'infection, et libèrent avec les macrophages des cytokines permettant la croissance des fibroblastes. **b)** Les leucocytes provenant de la circulation sanguine sont activés et prolifèrent. Ils produisent de nombreuses cytokines et chimiokines comme l'IL-1 $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-8, le TGF-Beta, le VEGF (Vascular endothelial growth factor)... **c)** Ces cytokines attirent d'autres cellules au site de l'inflammation, et favorisent la régénération des tissus et la croissance des capillaires, lors de la phase de prolifération.

En conséquence, la down regulation des réponses inflammatoires précoces lors d'un stress, expliquée par des taux élevés en cortisol, peut expliquer les délais observés dans le processus de cicatrisation (*D'après Glaser R. et Kiecolt-Glaser J.K. ; 2005*)



### Annexe 23 :

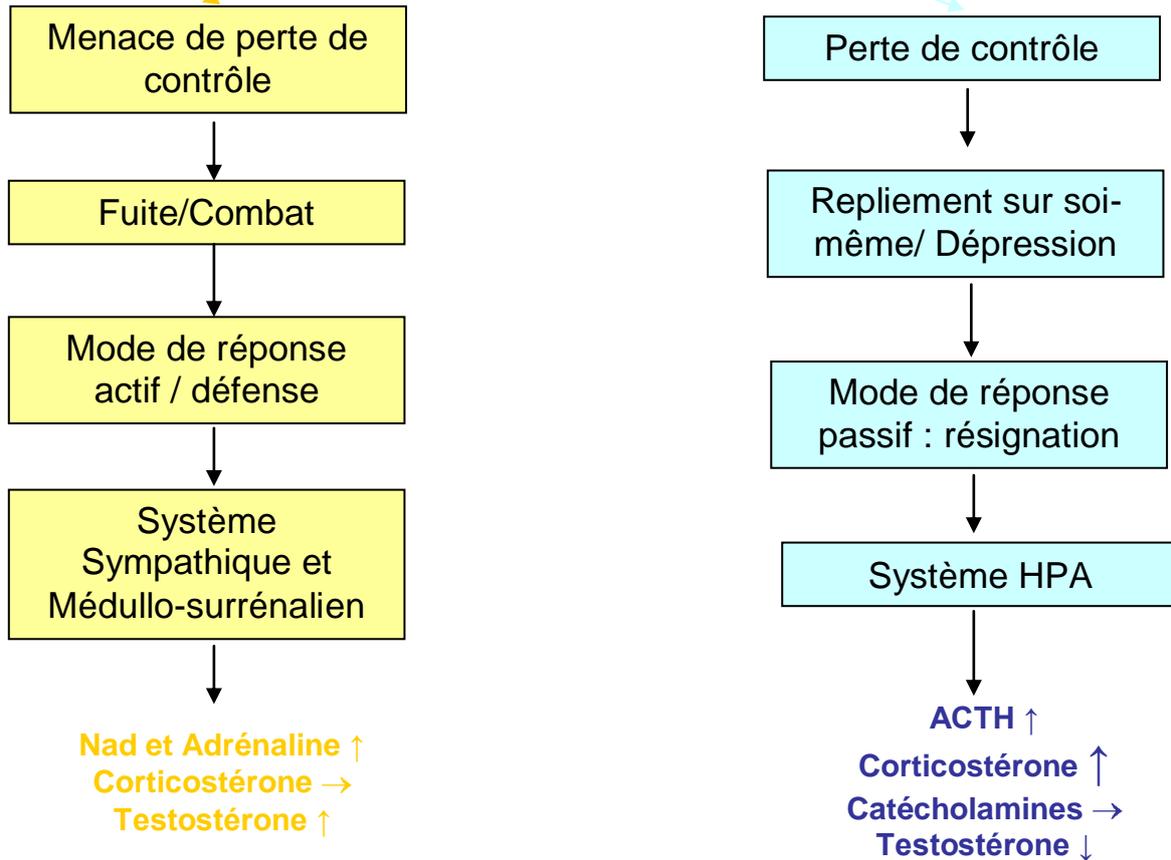
#### Influence des facteurs de stress sur le micro-environnement de la tumeur

Des facteurs de stress (psychologiques, sociaux-professionnels...) entraînent l'activation des axes HPA, SAM et du SNA. Les catécholamines (CA), les glucocorticoïdes (GC) ainsi que les nombreuses autres hormones libérées par le SNC, les surrénales ou les terminaisons sympathiques, modifient la composition du microenvironnement tumoral. Ceci a pour conséquence une augmentation de la croissance et de la dissémination tumorales, ainsi qu'une stimulation de l'angiogenèse (= mécanisme de néovascularisation de la tumeur) suite à la sécrétion de substances comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor, VEGF), l'IL-6 ou le facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2). Les hormones du stress peuvent également activer des virus oncogènes, et altérer divers aspects de la réponse immunitaire (production d'anticorps et de cytokines, circulation leucocytaire). La combinaison de ces différents facteurs crée un environnement favorable à la croissance et à la dissémination des tumeurs

MMP : Métalloprotéinases matricielles (= enzyme dégradant la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs) (D'après Antoni M.H. et al.; 2006)

## STIMULUS MENACANT

### Possibilité d'ajustement en fonction de l'expérience et la génétique

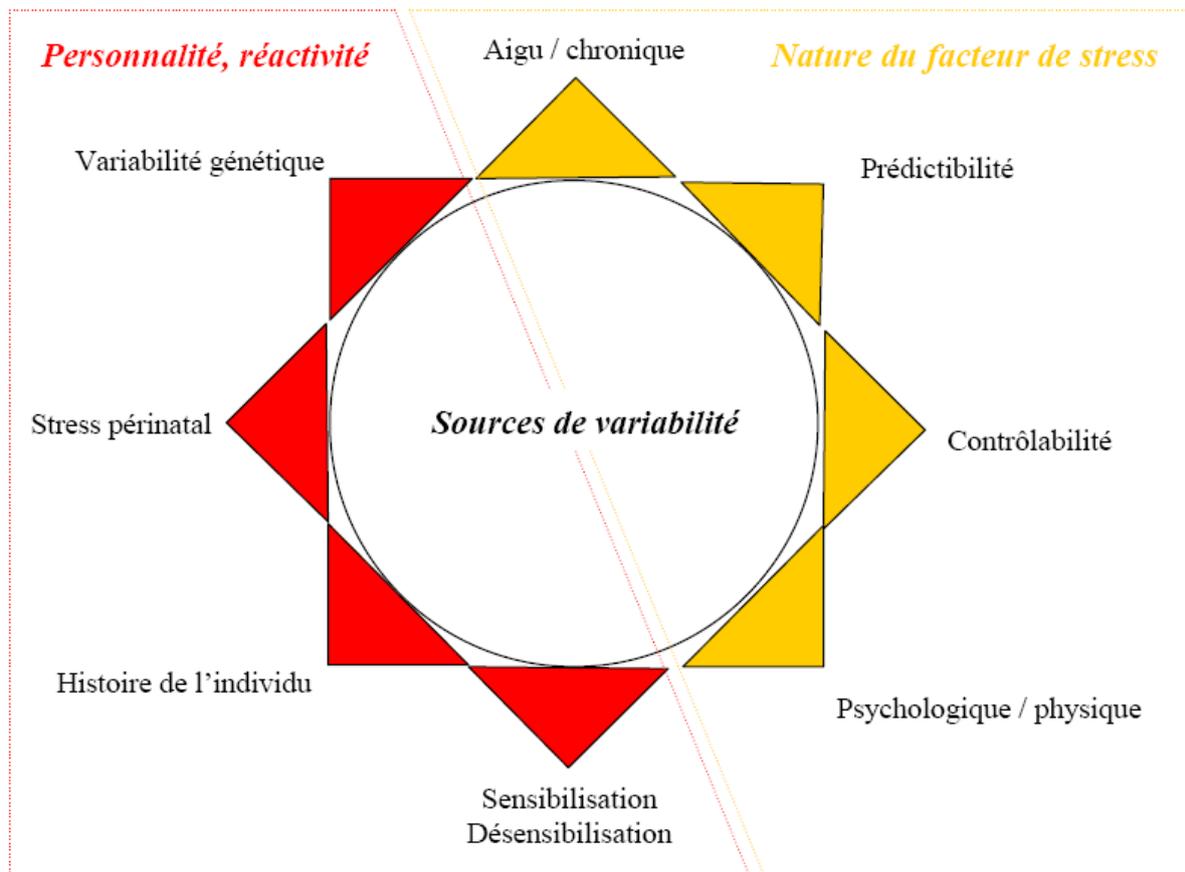


#### Annexe 24 :

#### Orientation des réponses neuroendocriniennes en fonction de la possibilité de contrôle

(d'après Henry J.P.)

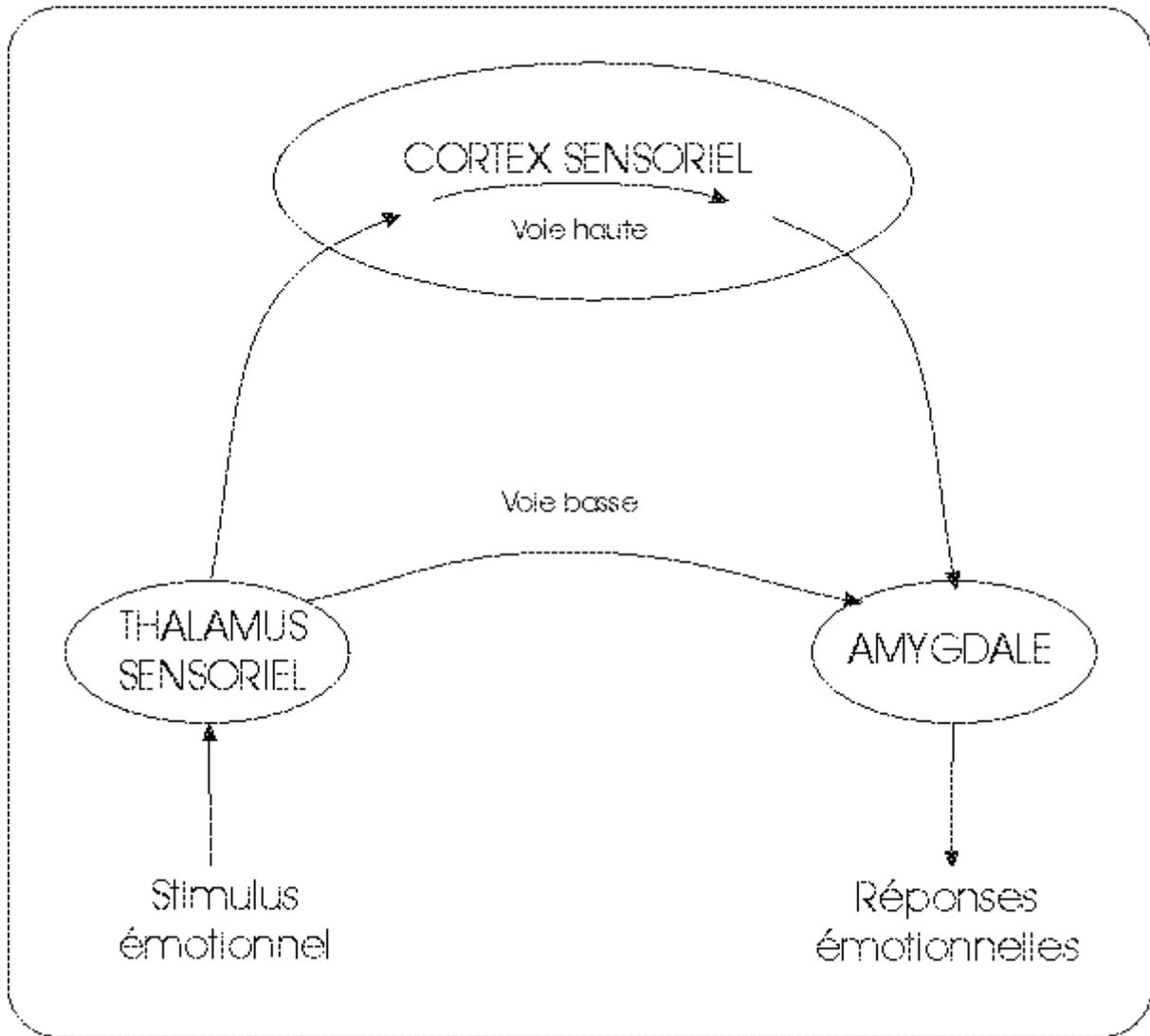
L'activation sympathique et médullo-surrénalienne prédomine tant que subsiste la possibilité de contrôler la situation. C'est souvent cet axe qui est privilégié dans le cadre de stress aigu. Par contre, la perte de contrôle, le sentiment pour l'individu que la lutte ou la fuite s'avèreront inefficaces, conduisent à un sentiment d'impuissance, de passivité, de défaitisme. Sur le plan biologique, l'activation préférentielle du système HPA renforce le fonctionnement du système inhibiteur de l'activité motrice, d'où un cercle vicieux qui renforce le déséquilibre initial. L'activation de cet axe est privilégié dans le cadre de stress psycho-sociaux (Tiré de la thèse de Maffre F. ; 1995)



#### **Annexe 25 :**

**Sources de variabilité dans la réponse au stress** (Modèle applicable à l'homme et l'animal).  
L'impact du stress sur l'immunité dépend de sa nature et de sa durée, du compartiment étudié, du type, de la localisation et de l'activité cellulaire ciblés ou encore des caractéristiques propres à l'individu (histoire personnelle, personnalité, coping, facteurs génétiques..)

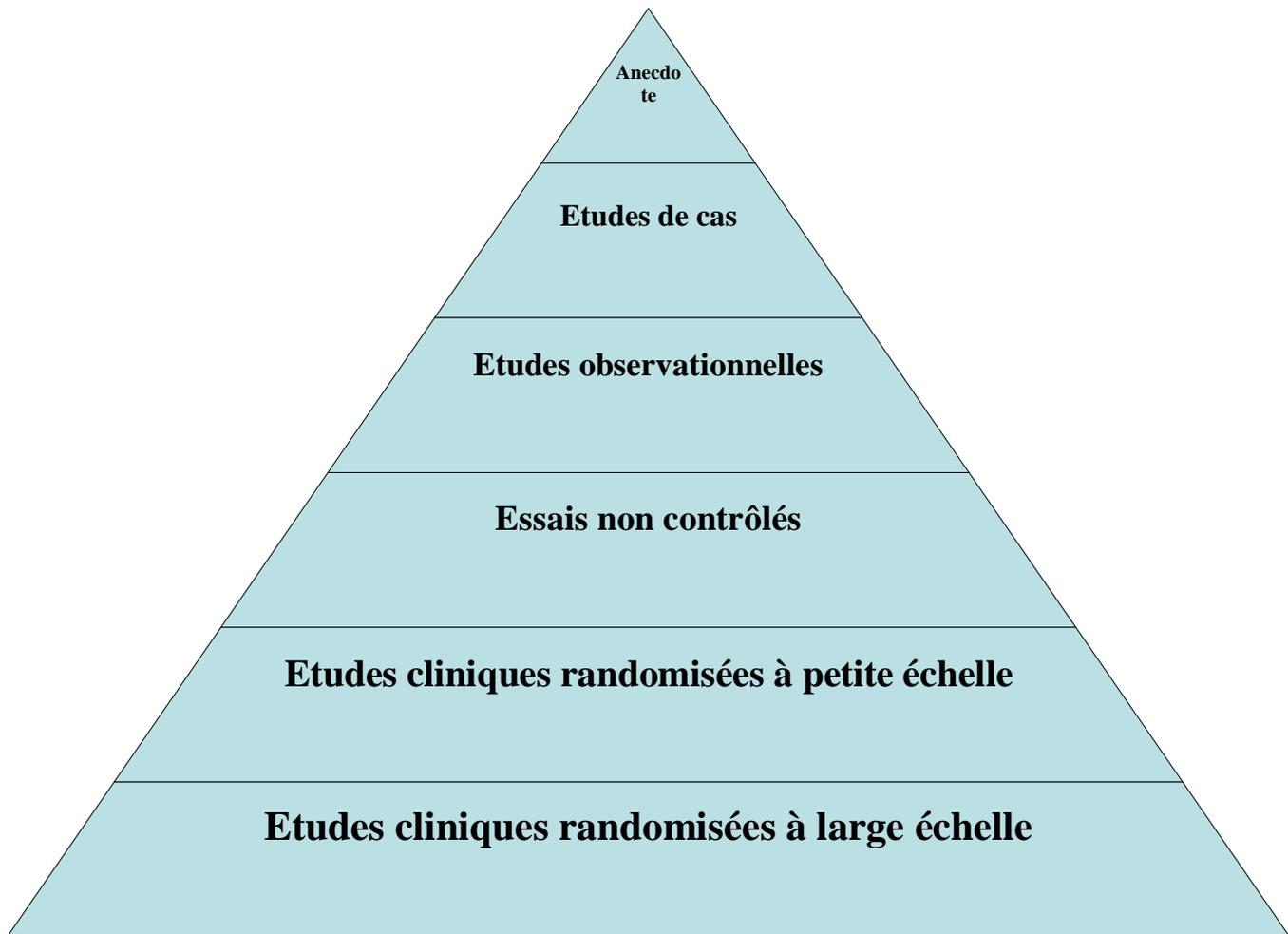
*(Tiré de la thèse d'E. Merlot ; 2003)*



### Annexe 26

#### Le circuit des émotions selon Le Doux

Il existe deux circuits : un long (voies hautes par le cortex sensoriel) et un court (voies basses vers l'amygdale) (D'après l'article de Besson J. « Le travail organique en analyse psychologique »)



**Annexe 27 :**

**De l'anecdote aux études cliniques randomisées à large échelle :** pyramide inversée des preuves apportées par différents types d'études chez l'homme en terme d'efficacité et de sécurité

*(Tiré de Goldrosen M.H. et al. ; 2004)*

# BIBLIOGRAPHIE

---

## **OUVRAGES CONSULTÉS :**

AIN J. Résonances entre corps et psyché. Ed. Eres, 2004, 173 p.

CHARPENTIER G. Les Maladies et leurs émotions. Ed. Mortagne, 2001, 303 p.

CAVAILLON J.M. Les cytokines, Ed. Masson, 1993

DAMASIO A., TIERCELIN C., LARSONNEUR C. Le sentiment même de soi : corps, émotions, conscience. Ed Odile JACOB, 1999

FITZGERALD GERALD M.J.T., FOLAN-CURRAN J. Neuro-anatomie clinique et Neurosciences connexes. Trad. de la 4<sup>ème</sup> édition anglaise par S.Perelman et R.Perelman. Ed. Maloine, 2003. 323 p.

FRIDMAN W.H. Le Cerveau mobile, de l'immunité au système immunitaire. Ed Hermann Éditeurs Des Sciences Et Des Arts, 1991, 216 p.

JANSSEN T. La maladie a-t-elle un sens ? Enquête au-delà des croyances. Ed. Fayard, 2008. 351 p.

JEANNEROD M. Le Cerveau Intime, Ed. Odile Jacob, 2002, 220 p.

KELLER P.H. La Médecine psychosomatique en question, Ed. Odile Jacob, 1997, 282 p.

PERRIN L. Le psychisme, le stress et l'immunité, Ed. Odile Jacob, 2003, 240 p.

ROSENZWEIG M.R., LEIMAN A.L., BREEDLOV S.M. Psychobiologie, Ed. De Boeck Université, 1998

ROSSI E.L. Psychobiologie de la guérison. Trad. par J.C. Bernot et C.M.Pernet. Ed. Le souffle d'or, 2<sup>ème</sup> édition, 2002. 447 p.

SERVAN-SCHREIBER D. Guérir le stress, l'anxiété et la dépression sans médicaments ni psychanalyse, Ed. Broché, 2003

VILLEMAIN F. Stress et Immunologie. Ed. Nodules puf, 1989, 133 p.

## **OUVRAGES CITÉS DANS LE TEXTE:**

BLOOM H. Le principe de Lucifer. Ed. Le Jardin des Livres, 2001, 450 p.

DANTZER R. L'illusion psychosomatique. Ed. Poche Odile Jacob, 1989, mai 2001, 315 p.

DARUNA J.H. Introduction to Psychoneuroimmunology. Ed. Elsevier Academic Press, 2004, 280 p.

DJEMACI L. Les pouvoirs de la pensée. Ed. Les deux encres, 2002, 171 p.

GRODDECK G. La Maladie, l'Art et le Symbole. Ed Gallimard, 2001, 332 p.

HAYNAL A., PASINI W., ARCHINARD M. Médecine Psychosomatique, Aperçus psychosociaux. Ed. Masson, 3<sup>ème</sup> édition, 1997, 250 p.

IDELMAN S. Psychosomatique et Guérison ; de la dualité à l'unité : vers une santé holistique. Ed. Dangles, 2004. 487 p.

JANSSEN T. La solution intérieure. Ed. Fayard, 2006, 370 p.

MAMBRETTI G. et SERAPHIN J. La médecine sens dessus dessous. Et si Hamer avait raison ? Ed. Amrita, 2001. 121 p.

TEPPERWEIN K. Pensez et guérissez. Ed. C.Godefroy, 1985

ZARIFIAN E. La Force de guérir, Ed. Broché, 1999

### **DOSSIERS/ARTICLES/COURS DISPONIBLES SUR INTERNET :**

AZAR B. Interview de R. Ader « Father of PNI reflects on the field's growth” in Monitor Online, N°6, 1999 [En ligne] <http://www.apa.org/monitor/jun99/pni.html>

(Page consultée le 31 mars 2009)

BESSON J. Le travail organique en analyse psycho-organique. In : Colloque international de l'Association d'Analyse Psycho-Organique, 5 au 8 juillet 2007. Sigulda (Lettonie). [En ligne] <http://www.aapo.asso.fr/textes/jacqueline2.html> (Page consultée le 5 avril 2009)

BLOND O. Les synapses jouent sur deux tableaux ». La recherche, 2002, N°357 [En ligne] <http://www.larecherche.fr/content/recherche/article?id=6004> (Page consultée le 2 mars 2009)

LABRIQUE B. L'inhibition de l'action du Pr. Henri Laborit [En ligne] <http://www.retrouversonnord.be/InhibitionActionLaborit.htm> (Page consultée le 29 mai 2009)

LAFON M. Neuroimmunologie virale d'après le cours du 15 janvier 2001 [En ligne] <http://virologie.free.fr/documents/virologie/10->

[NeuroImmunologie virale/NeuroImmunologie virale.htm](http://virologie.free.fr/documents/virologie/10-NeuroImmunologie_virale/NeuroImmunologie_virale.htm) (Page consultée le 15 février 2009)

MARCANTONI W.S. Le SNA et les fonctions vitales [En ligne] [http://www.2012.free.fr/neuro/sna\\_2005.pdf](http://www.2012.free.fr/neuro/sna_2005.pdf) (Page consultée le 20 février 2009)

MICHAEL Psychisme et transpersonnel [En ligne] [http://www.unisson06.org/dossiers/relation\\_aide/transpersonnel\\_psychisme.htm](http://www.unisson06.org/dossiers/relation_aide/transpersonnel_psychisme.htm) (Page consultée le 8 mai 2009)

SAMI-ALI Introduction à la psychosomatique [En ligne] <http://cips.free.fr/Intropsy.htm> (Page consultée le 30 mai 2009)

THURIN J.M. Définition et effets du stress: aigu, répété, chronique. In : Stress et immunité : de la clinique à la recherche , colloque interdisciplinaire INSERM-Neurosciences, INSERM-Psychiatrie, INSERM-Pathologie infectieuse, 4 et 5 octobre 1999. Paris. [En ligne]. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/stressimmunité/defstressTh.html> (Page consultée le 20 février 2009)

ZDANOWICZ N. Psychosomatique et psychanalyse [En ligne] <http://www.google.fr/search?hl=fr&q=ZDANOWICZ+N.+Psychosomatique+et+psychanalyse+&btnG=Recherche+Google&meta=&aq=f&oq=> (Page consultée le 18 mars 2009)

Anonyme. La neuropiline ouvre la voie des « synapses immunologiques ». Découverte d'une fonction essentielle à la réponse immunitaire. Information presse INSERM datée du 20 mai 2002 [En ligne] <http://ist.inserm.fr/basispresse/CPS/CPS2002/20mai2002.pdf> (Page consultée le 9 juin 2009)

## THÈSES

DELEPLANQUE B. Neuroimmunomodulation : analyse critique des modèles expérimentaux. Thèse : Doctorat en Sciences Biologiques et Médicales (Options : Neurosciences et Pharmacologie) : Université Victor Segalen Bordeaux 2 : 1995 (122 p.)

LACOSTE A. Neuroendocrinologie et Neuroimmunologie du stress chez un modèle invertébré, l'huître *Crassostrea gigas*. 149 p. Thèse : Doctorat de l'université Paris 6 (Mention Océanologie Biologique et Environnement marin) : Université Pierre et Marie Curie Paris 6 : 2001

MAFFRE F. Psychoneuro-immunologie : contributions théoriques et cliniques. Thèse : Doctorat en Psychologie Clinique et Pathologique : Université Pierre Mendès-France Grenoble II : 1995 (408 p.)

MARTY V. Modulation du fonctionnement du système nerveux central par des molécules de l'immunité innée : effets de l'interleukine-1- $\beta$  et de la prostaglandine E2 sur la transmission synaptique dans le noyau du tractus solitaire. Thèse : Doctorat en Sciences Biologiques et Médicales (Options : Neurosciences et Pharmacologie) : Université Victor Segalen Bordeaux 2 : 2006 (194 p.)

MERLOT E. Modulation de la production de cytokines par l'environnement social et susceptibilité aux infections. Thèse : Doctorat de l'Institut National Agronomique de Paris-

Grignon (Discipline Physiologie Animale) : Institut National Agronomique Paris-Grignon : 2003 (228 p.)

RIBAN J.M. Du rôle des émotions dans la genèse des maladies : une comparaison entre les principes de la médecine traditionnelle chinoise, de la psychosomatique, et de la Biomédecine. Thèse d'Exercice de Médecine : Université Victor Segalen Bordeaux II : 2006 (80 p.)

## **PUBLICATIONS :**

### **A**

ADER R. and COHEN N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom.Med.*, 1975, 37, 333-340

ADER R. and COHEN N. CNS-immune system interactions: conditioning phenomena. *Behav. Brain Sci.*, 1985, 8, 379-395

ADER R. On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology*, 2000, **405**, 167-176

ADER R. and KELLEY K.W. A global view of twenty years of Brain, Behavior and Immunity. *Brain, Behav. and Immunity*, 2007, 21 (1), 20-22

ALVAREZ-MON A., KEHRL J.H. and FAUCY A.S. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocyte functions. *Journal of Immunology*, 1985, 135, 3823-3826

ANDERSEN B.L., FARRAR W.B., GOLDEN-KRETUZ T. et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J. Natl.Cancer Inst.*, 1998, 90, 30-36

ANTONI M.H., LUTGENDORF S.K., COLE S.W., DHABHAR F.S., SEPHTON S.E., Mc DONALD P.G., STEFANEK M. and SOOD A.K. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nature Reviews/Cancer*, 2006, Vol.6, 240-248

ARCK P.C., SLOMINSKI A., THEOHARIDES T.C., PETERS E.M.J. and PAUS R. Neuroimmunology of Stress : Skin Takes Center Stage. *J. of Investigative Dermatology*; 2006, Vol.126; 1697-1704

ARMAIZ-PENA G.N., LUTGENDORF S.K., COLE S.W., SOOD A.K. Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain, Behavior and Immunity*, 2009, 23, 10-15

ARNETZ B.B., WASSERMAN J., PETRINI B., BRENNER S O . LEVI L. and al. Immune function in unemployed women. *Psychosom. Med.*, 1987, 49, 3 – 12

AVITSUR R., STARK J.L., DHABBAR F.S., PADGETT D.A. and SHERIDAN J.F. Social disruption-induced glucocorticoid resistance : kinetics and site specificity. *Journal of Neuroimmunology*, 2002, 124, 54-61

## B

BANKS W.A. The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. *Neurol.Clin.*, 2006, 24, 413-419

BAROUKI R. Stress oxydant et vieillissement. *M/S Medecine Science*, 2006, vol.22, N°3, 266-272

BARNES D.M. Nervous and immune system disorders linked in a variety of diseases, *Science*, 1986, 232, 160-161

BARTIK M.M., BROOKS W.H. and ROSZMAN T.L. Modulation of T cell proliferation by stimulation of the beta-adrenergic receptor: Lack of correlation between inhibition of T cell proliferation and cAMP accumulation. *Cell Immunol.*, 1993, 148, 408 – 421

BENSCHOP R.J., RODRIGUEZ-FEUERHAHN M. and SCHEDLOWSKI M. Catecholamine-induced leukocytosis : Early observations, current research, and future directions. *Brain, Behavior and Immunity*, 1996, 10, 77-91

BERK L.S. Eustress of mirthful laughter modifies natural killer cell activity. *Clin. Res.*, 1989, 37, 115

BESEDOVSKY HO, del REY A., SORKIN E. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science (Wash DC)*, 1986, 233, 652-654

BESEDOVSKY H.O., del REY A.E., SORKIN E., DA PRADA M., BURRI R. and HONNEGER R. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science (Wash DC)*, 1983, 221, 564-566

BESEDOVSKY H.O., del REY A.E., SORKIN E., LOTZ W. and SCHWULERA U. Lymphoid cells produce an immunoregulatory glucocorticoid increasing factor (GIF) acting through the pituitary gland. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, Vol. 59, (3), 622-628

BESEDOVSKY H.O., SORKIN E., FELIX D., HAAS H. Hypothalamic changes during the immune response, *Eur. J. Immunol.*, 1977, 7, 323-325

BESEDOVSKY H.O., SORKIN E., KELLER M., and MULLER J. Changes in blood hormon levels during the immune response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1975, 150 : 466-470

BIERHAUS A., WOLF J., ANDRASSY M .*et al.* A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100, 1920 – 1925

BINDER G., REVSKOY S., GUPTA D. In vivo growth hormone expression in neonatal rat thymus and bone marrow. *J. Endocrinol.*, 1994, 140, 137-143

BIZIERE K., GUILLAUMIN J.M., DEGENNE D., BARDOS P., RENOUX M., RENOUX G. Lateralized neocortical modulation of the T-cell lineage, In GUILLEMIN R., COHN M., MELCHENUK T (eds), *Neural modulation of immunity*, Raven Press, New York, 1985, 81-94

BLAIS V., RIVEST S. Rôle de la réponse immunitaire innée dans le cerveau. *Medecines/Sciences*, 2003, 19, 981-987

BLALOCK J.E. The immune system as a sensory organ. *J. Immunol.*, 1984b, Vol.132; N°3; 1067-1070

BLALOCK J.E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol.Rev.*, 1989, 69 : 1-32

BLALOCK J.E., HARBOUR-McMENAMIN D., SMITH E.M. Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems. *The Journal of Immunology*, 1985a, Vol.135; N°2: 8585-8615

BLALOCK J.E. and SMITH E.M. Implications for a ‘lymphoid adrenal axis’, *Immunology Today*, 1984a, Vol.5, N°4, p.87

BLALOCK J.E. and SMITH E.M. The Immune System: our mobile brain. *Immunology Today*, 1985b, Vol.6, N°4, 115-117

BONDY B., DE JONGE S., PANDER S., PRIMBS J. and ACKENHEIL M. Identification of dopamine D4 receptor mRNA in circulating human lymphocytes using nested polymerase chain reaction. *J. Neuroimmunol.*, 1996, 71 : 139-144

BONNOTTE B. Pathogénie de la fièvre. *La revue de médecine interne*, 2006, 27, S252-S254

BOROVIKOVA L.V, IVANOVA S., ZHANG M. *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, **405**, 458-462

BREBNER K., HAYLEY S., ZACHARKO R., MERALI Z., ANISMAN H. Synergistic effects of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor : central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychology*, 2000, 22, 566-580

BUCKINGHAM J.C., LOXLEY H.D., CHRISTIAN H.C., PHILIP J.G. Activation of the HPA Axis by Immune Insults : Roles and Interactions of Cytokines, Eicosanoids, and Glucocorticoids. *Pharmacol. Biochem. And Behavior*, 1996, Vol. 54, N°1, 285-298

BYRNE-DAVIS M.T. and VEDHARA K. Psychoneuroimmunology. Social and Personality Psychology Compass 2/2, 2008, 751-764

## C

McCAIN N.L., GRAY D.P., WALTER J.M., ROBINS J. Implementing a Comprehensive Approach to the Study of Health Dynamics using the Psychoneuroimmunology Paradigm. *ANS Adv. Nurs.Sci.*, 2005, 28 (4), 320-332

CANO G., SVED A.F., RINAMAN L., RABIN B.S., CARD J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing. *J Comp Neurol.*, 2001, 439, 1-18. (Pubmed 11579378)

CARLSON S.L., BROOKS W.H. et ROSZMAN T.L. Neurotransmitter-lymphocyte interactions : Dual receptor modulation of lymphocyte proliferation and cAMP production. *J. Neuroimmunol.*, 1989, 24, 155-162

CARR D.J. Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. *Chem. Immunol.*, 1992, 52: 84-105

CARR L., TUCKER A., FERMANDEZ-BOTRAN R. *In vivo* administration of L-DOPA or dopamine decreases the number of splenic INF- $\gamma$  producing cells. *J. Neuroimmunol.*, 2003, 137, 87-93

CARSON M.J., REILLY C.R., SUTCLIFFE J.G. and LO D. Disproportionate recruitment of CD8+ T cells into the central nervous system by professional antigen presenting cells. *Am J. Pathol.*, 1999, 154: 481-494

CARVER C.S., SMITH R.G., ANTONI M.H., PETRONIS V.M., WEISS S., DERHAGOPIAN R.P. Optimistic personality and psychosocial well-being during treatment predict psychosocial well-being among long-term survivors of breast cancer. *Health Psychol.* 2005, 24, 508-516

CARVER C.S., SMITH R.G., PETRONIS V.M., ANTONI M.H. Quality of life among long-term survivors of breast cancer : different types of antecedents predict different classes of outcomes. *Psychooncology*, 2006, 15, 749-758

CATHEBRAS P. Plaintes somatiques médicalement inexpliquées. *Médecine*, 2006, Vol.2, N°2, 72-75

CHAMBERS D.A., COHEN R.N. and PERLMAN R.L. Neuroimmune modulation : Signal transduction and catecholamines. *Neurochem. Int.*, 1993, 22: 975-110

- COCKE R., MOYNIHAN J.N., COHEN N., GROTA L.J. et ADER R. Exposure to conspecific alarm chemosignals alters immune response in BALB/c mice. *Brain, Behavior and Immunity*, 1993, 7, 36-46
- COE C.L. and LAUDENSLAGER M.L. Psychosocial influences on immunity, including effects on immune maturation and senescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007, 21: 1000-1008
- COHEN S., DOYLE W.J., TURNER R.B., ALPER C.M. SKONER D.P. Emotional style and susceptibility to the common cold. *Psychosom.Med.*, 2003, 65, 652-657
- COHEN S., FRANCK E., DOYLE W.J., SKONER D.P., RABIN B.S. and GWALTNEY J.M. Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychology*, 1998, 17, 214-223
- COHEN S. and HERBERT T.B. Health Psychology : Psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annu.Rev. Psychol.*, 1996, 47: 113-142
- COHEN S., MILLER G.E., RABIN B.S. Psychological Stress and Antibody Response to Immunization: A critical review of the Human Literature. *Psychosomatic Medicine*, 2001, 63 : 7-18
- COHEN S., TYRRELL D.A., SMITH A.P. Psychological stress in humans and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine*, 1991; 325; 606-612
- CZURA C.J., TRACEY K.J. Autonomic neural regulation of immunity. *J. Intern. Med.*, 2005, 257, 2, 156-166

## D

- DANTZER R. Somatization : A psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30, 947-952
- DANTZER R., O'CONNOR J.C., FREUND G.G., JOHNSON R.W. and KELLEY K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature (Reviews)*, 2008, Vol.9; 46-57
- DELEPLANQUE B. et NEVEU P.J. Neuro-immunomodulation. *Ann.Fr. Anesth.Réanim.* 1992, 11, 672-676
- DELEPLANQUE B. et NEVEU P.J. Forum on immunomodulators. M.GUENOUNOU. John LIBBEY Eurotext, Paris; 1995, 287-302

DOWNING JAMES E.G., MIYAN JALLED A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Review Immunology Today*, 2000, Vol.21, N°6, 281

DOYLE W.J., GENTILE D.A., COHEN S. Emotionnal style, nasal cytokines, and illness expression after experimental thinovirus exposure. *Brain, Behav. Immun.*, 2006, 20, 175-181

## E

ELENKOV I. J. and CHROUSOS G. P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1999, 10, 359-368

ELENKOV I.J., WILDER R.L., CHROUSOS G.P., VIZI E.S. The Sympathetic Nerve – An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacol Rev.*, 2000, 52: 595-638

## F

FARAGHER E.B., CASS M., COOPER C.L. The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. *Occup. Environ. Med.*, 2005; 62 : 105-112

FAWZY F.I., FAWZY N.W., HYUN C.S., ELASHOFF R., GUTHRIE D. et al. Malignant melanoma: effects of an early structured psychiatric interventions, coping and affective state on recurrence and survival six years later.” *Arch. Gen. Psychiatr*, 1993, 50 : 680 – 689

FELTEN D.L., FELTEN S.Y., BELLINGER D.L., CARLSON S.L., ACKERMAN K.D., MADDEN K.S., OLSCHOWKA J.A. et LIVNAT S. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system : structure and function. *Immunol. Rev.*, 1987, 100; 225-260 Fulltext via crossref/view record in scopus/cited by in scopus (292)

FELTEN D.L., FELTEN S.Y., CARLSON S.L., OLSCHOWKA J.A. and LIVNAT S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *The Journal of Immunology* 1985, 135, 755-765

FELTEN S.Y., FELTEN D.L. BELLINGER D.L. *et al.* Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid organs. *Prog Allergy*, 1988, 43, 14-36

FREIXA I BAQUÉ E. Peut-on conditionner les réponses immunitaires? *Psychologie médicale*, 1991, 23, 2, 123-128

FRIEDMAN S.B., GLASGOW L.A. Psychological factors and resistance to infectious disease. *Ped. Clin. North. Am.*, 1966, 13, 325-335

## G

- GACHELIN G. La psycho-neuro-immunologie existe-t-elle? *Revue française de psychosomatique*, 2003, N°23; 67-74
- GALINOWSKI A., LOO H. Biologie du stress. *Annales Médico Psychologiques*, 2003, 161, 797-803
- GAN X., ZHANG L., SOLOMON G.F., BONAVIDA B. Mechanism of norepinephrine-mediated inhibition of human NK cytotoxic functions: inhibition of cytokine secretion target binding, and programming for cytotoxicity. *Brain, Behav. Immun.*, 2002, 16, 227-246
- McGEE R. Does stress cause cancer? There's no good evidence of a relation between stressful events and cancer. *British Medical Journal*, 1999, 319, 1015-1016
- GLASER R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior and Immunity*, 2005a, 19, 3-11
- GLASER R., KIECOLT-GLASER J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews*, 2005, Vol.5; 243-251
- GLASER R., FRIEDMAN S.B., SMYTH J., ADER R., BIJUR P., BRUNELL P. et al. The differential impact of training stress and final examination stress on herpes virus latency at the United States Military Academy at West Point. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1999, 13, 240-251
- GODDARD C.A., BUTTS D.A. and SHATZ C.J. Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2007, 104(16):6828-33
- GOEHLER L.E., GAYKEMA R.P., HANSEN M.K., ANDERSON K., MAIER S.F., WATKINS L.R. Vagal immune-to-brain communication : a visceral chemosensory pathway. *Auton.Neurosci.*, 2000, 59
- GOEHLER L.E., GAYKEMA R.P.A., NGUYEN K.T., LEE J.E., TILDERS F.J.H., MAIER S.F. and WATKINS L.R. Interleukin-1  $\beta$  in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J.Neurosci.*, 1999, 19, 2799-2806
- GOLDROSEN M.H., STRAUS E. Complementary and alternative medicine: assessing the evidence for immunological benefits. *Nature Reviews/ Immunology*, 2004, Vol.4; 912 – 921
- GONCHAROVA L.B., TARAKANOV A.O. Molecular networks of brain and immunity. *Brain Research Reviews*, 2007, 55 (1), 155-166
- GREENE W.A. The psychological setting of the development of leukaemia and lymphoma. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1966, 125, 794-801

GREER S. Psychological response to cancer and survival. *Psychol.Med.*, 1991, Vol. 21, N°1, 43-49

GRUZELIER J.H. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health. *Stress*, 2002, Vol.5, N°2, 147-163

GUTIERREZ E.G., BANKS W.A., KASTIN A.J. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J. Neuroimmunol.*, 1993, Vol.47, N°2, 169-176

GUTIERREZ E.G., BANKS W.A., KASTIN A.J. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier. *J.Neuroimmunol.*, 1994, 55, 153-160

## H

HAAKE P., KRUEGER T.H., GOEBEL M.U., HEBERLING K.M., HARTMANN U., SCHLEDOWSKI M. Effects of sexual arousal on lymphocyte subset circulation and cytokine production in man. *NeuroImmunoModulation*, 2004. 11, 293-298

HAAS H.S. and SCHAUENSTEIN K. Neuroimmunomodulation via limbic-structures – the neuroanatomy of psychoimmunology. *Progress in Neurobiology*, 1997, Vol.51, N°2, 195-222

HADDAD J.J., SAADE N.E., SAFIEH-GARABEDIAN B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J.of Neuroimmunology*, 2002, 133: 1-19

HADDEN J.W., HADDEN E.M. and MIDDLETONE Jr. Lymphocyte blast transformation. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *Cell Immunol.*, 1970, 1 : 583-595

HARRIS J.C. Toward Restorative Medicine – The Science of Care. *JAMA*, 2009; Vol. 301, No. 16, 1710-1712

HASKO G., SZABO C., MERKEL K., BENCSICS A., ZINGARELLI B., KVETAN V. and VIZI E.S. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by dopamine receptor agonists and antagonists in mice. *Immunol. Lett.*, 1996; 49 : 143-147

HOLLAND J.C. History of Psycho-Oncology : Overcoming Attitudinal and Conceptual Barriers. *Psychosomatic Medicine*, 2002, 64, 206-221

HOSOI J., TSUCHIYA T., DENDA M., ASHIDA Y., TAKASHIMA A., GRANSTEIN R.D. and KOYAMA J. Modification of LC phenotype and suppression of contact hypersensitivity response by stress. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 1998, 3, 79-84

## I

IRWIN M.R., PIKE J.L., COLE J.C. and OXMAN M.N. Effects of behavioral intervention, Tai Chi Chih, on varicella-zoster virus specific immunity and health functioning in older adults. *Psychosom. Med.*, 2003, 65, 824-830

## J

JACQUE C., THURIN J.M. Stress, immunité et physiologie du système nerveux. *Medecines/Sciences*, 2002, N° 11; Vol.18; 1160 – 1166

JASMIN C., LE M.G., MARTY P., HERZBERG R. Evidence for a link between certain psychological factors and the risk of breast cancer in a case-control study. *Annals of Oncology*, 1990, 1, 22-29

JOHNSON H.M., SMITH E.M., TORRES B.A., BLALOCK J.E. Regulation of in vitro antibody response by neuroendocrine hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1982, 79: 4171-4174

JUTEL M., WATANABE T., KLUNKER S. Histamine regulates T-cell and antibody response by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature*, 2001, **413**, 420-425

## K

KAVELAARS A. Regulated expression of the alpha-1 adrenergic receptors in the immune system. *Brain Behav Immun.*, 2002, 16; 799-807 [Pubmed : 12480508]

KAWASHIMA K., FUJII T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes, *Pharmacol. Ther.*, 2000, 86, 29-48

KAWASHIMA K., FUJII T. The lymphocytic cholinergic system and its biological function. *Life Sci.*, 2003, 72, 2101-2109

KEMENY M.E.; SCHEDLOWSKI M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases; A stepwise progression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007, 21; 1009-1018

KENDALL M.D., AL-SHAWAF A. and ZAIDI S. The cholinergic and andrenergic innervation of the rat thymus. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1988, 237 : 255 - 261

KIECOLT-GLASER J.K. and GLASER R. Methodological Issues in Behavioral Immunology Research with Humans. *Brain, Behavior and Immunity*, 1988, 2, 67-78

KIECOLT-GLASER J.K. and GLASER R. Psychoneuroimmunology and Cancer : Fact or Fiction? *European Journal of Cancer*, 1999; Vol. 35, N°11, 1603-1607

KIECOLT-GLASER J.K., GLASER R.; GRAVENSTEIN S., MALARKEY W.B. and SHERIDAN J. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1996, 93, 3043-3047

KIECOLT-GLASER J.K., GLASER R., WILLINGER D., STOUT J., MESSICK G. and al. Psychosocial enhancement of immunocompetence in geriatric population. *Health Psychol.*, 1985, 4: 25-41

KIECOLT-GLASER J.K., McGUIRE L., GLASER R. and ROBLES T.F. Psychoneuroimmunology: psychological influences on Immune Function and Health. *J. of Consulting and Clinical Psychology*, 2002, Vol. 70, N°3, 537-547

KIECOLT-GLASER J.K., McGUIRE L., ROBLES T.F. and GLASER R. Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine : back to the future. *Psychosomatic Medicine*, 2002, 64, 15-28

KIECOLT-GLASER J.K., PAGE G.G., MARUCHA P.T., MACCALLUM R.C. and GLASER R. Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. *American Psychologist*, 1998, 53, 1209-1218

KIECOLT-GLASER J.K., PREACHER K.J., McCALLUM R.C., ATKINSON C., MALARKEY W.B. et GLASER R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2003, Vol.100; N°15; 9090-9095

KNUDSEN J.H., KJAERGAARD E. and CHRISTENSEN N.J. Individual lymphocyte subset composition determines c-AMP response to isoproterenol in mononuclear cell preparations from peripheral blood. *Scand. J. Clean Lab Invest*, 1995, 55: 9-14

KONSMAN J.P., PAMET P., DANTZER R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci.*, 2002, 25, 154-159

KONSMAN J.P., VIGUES S., MACKERLOVA L., BRISTOW A. and BLOMQVIST A. Rat brain vascular distribution of interleukin-1 type 1 receptor immunoreactivity: relationship to patterns of inducible cyclooxygenase expression by peripheral inflammatory stimuli. *J. Comp. Neurol.*, 2004, 472, 113-129

KORT W.J. The effects of chronic stress on the immune response. *Advances in Neuroimmunology*, 1994, Vol.4, 1-11

## L

- LEHNARDT S., MASSILLON L., FOLLETT P. et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependant pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100 (14); 8514-19
- McLEOD M.E. Doctor-Patient Relationship: Perspectives, Needs, and Communication. *The American Journal of Gastroenterology*, 1998, Vol.93, N°5, 676- 680
- LEVY S., TEMPE J.L., CAUSSADE P., ALEKSIJEVIC A., GROSSHANS E., MAYER S., LANG J.M. Stage-related decrease in natural killer cell activity in untreated patients with mycosis fungoides. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1984, 18, 138-140
- LEVY S.M., HERBERMAN R., LIPPMAN M., D'ANGELO D. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predict prognosis in patients with breast cancer. *J. Clin.Oncol.*, 1987, 5, 348-353
- LEVY S.M., HERBERMAN R.B., MALUSH A.M., SCHLIEN G., LIPPMAN M. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioural and immunological parameters. *Health Psychol.*, 1985, 4, 99-113
- LI J.X., CHAN K.M. Tai Chi : physiological characteristics and beneficial effects on health. *British Journal of sports Medicine*, 2001, 35: 148-160 [Pubmed 11375872]
- LI J., JOHANSEN C. and OLSEN J. Cancer survival in parents who lost a child: a nationwide study in Denmark. *British Journal of Cancer*, 2003, 88, 1698-1701
- LIPOWSKI Z.J. What Does the Word "Psychosomatic" Really Mean? A Historical and Semantic Inquiry. *Psychosomatic Medicine*, 1984, Vol. 46, No. 2, 153-171
- LIVNAT S., FELTEN S.Y., CARLSON, S.L.,BELLINGER D.L. and FELTEN D.L., Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neuroimmune interactions. *J.Neuroimmunol.*, 1985, 10, 5-30
- LODDICK S., TUMBULL A., ROTHWELL N. Cerebral IL-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J.Cereb.Blood Flow Metab.*, 1998, 18 : 176-179

## M

- MADDEN K.S., SANDERS V.M. and FELTEN D.L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1995, 35 : 417-448

MAISEL A.S., FOWLER P., REARDEN A., MOTULSKY H.J. and MICHEL M.C A new method for isolation of human lymphocyte subsets reveals differential regulation of beta-adrenergic receptors by terbutaline treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989, 46 : 429- 439

MAISEL A.S., HARRIS T., REARDEN C.A. and MICHEL M.C.  $\beta$ -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1990, 82: 2003 – 2010

MARQUES-DEAK A., CIZZA G., STEMBERG E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Molecular Psychiatry* , 2005, 10 : 239-250

MARSLAND A.L., COHEN S., RABIN B.S., MANUCK S.B. Trait positive affect and antibody response to hepatitis B vaccination. *Brain, Behav.Immun.*, 2006, 20, 261-269

MASEK K., PETROVICKY P. SEVCIK J., ZIDEK Z. and FRANKOVA D. Past, present and future of psychoneuroimmunology. *Toxicology*, 2000, 142, 179-188

MATSUNAGA M., ISOWA T., KIMURA K., MIYAKOSHI M. Associations among central nervous, endocrine, and immune activities when positive emotions are elicited by looking at a favorite person. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, 22, 408-417

MAULE A.G., VANDERKOOI S.P. Stress-induced immune-endocrine interactions. In: Stress physiology in animals. Ed.Balm, PHM, Sheffield Academic Press, Ltd, Sheffield, Angleterre, 1999, 205-245

MEISEL C., SCHWAB J.M., PRASS K., MEISEL A. et DIMAGL U. Central Nervous System Injury-induced Immune Deficiency Syndrom. *Nature Reviews/Neuroscience*, 2005, Vol.6; 775-786

MELTZER J.C, McNEIL B.J., SANDERS S.V., PYLYPAS S., JANSEN A.H., GREENBERG A.H., NANCE D.M. Stress-induced suppression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms. *Brain Behav Immun.*, 2004, 18 : 262-273. (PubMed : 15050653)

MORAG M., MORAG A., REICHENBERG S., LERER B. and YIRMIYA R. Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue – a prospective double-blind study. *Journal of Psychiatric Research*, 1999, 33, 389-395

MUNCK A., GUYRE P.M., HOLBROOK N. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr.Rev.*, 1984, 5 : 25-44

## N

- NAGAI Y., UENO S., SAEKI Y., SOGA F. and YANAGIHARA T. Expression of the D3 dopamine receptor gene and a novel variant transcript generated by alternative splicing in human peripheral blood lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 194 : 368-374
- NAIR M.P., SCHWARTZ S.A., WU K. et KRONFOL Z. Effects of neuropeptide Y on natural killer cell activity of normal human lymphocytes. *Brain, Behav Immun.*, 1993, 7 : 70-78
- NANCE D.M., SANDERS V.M., Autonomic Innervation and Regulation of the Immune System : (1987-2007). *Brain Behav. Immun.*, 2007, Vol. 21 (6) : 736-745
- NANCE D.M., RAYSON D., CARR R.I. The effects of lesions in the lateral septal and hippocampal areas on the humoral immune response of adult female rats. *Brain, Behavior and Immunity*, 1987, 1: 292-305
- McNEIL B.J., JANSEN A.H., JANZ L.J., GREENBERG A.H., NANCE D.M.. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 609-614. (PubMed : 9277545)
- NEVEU P.J. Asymmetrical brain modulation of the immune response. *Brain Res. Rev.*, 1992, **17**, 101-107

## O

- O'CONNOR K.A., JOHNSON J.D., HAMMACK S.E., BROOKS L.M., SPENCER R.L., WATKINS L.R. and MAIER S.F. Inescapable shock induces resistance to the effects of dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28, 481-500
- O'DORISIO M.S., WOOD C.L., O'DORISIO T.M. Vasoactive intestinal peptide and neuropeptide modulation of the immune response. *J.Immunol.*, 1985, 135, 792-796

## P

- PADGETT D.A., SHERIDAN J.F., DOME J., BEMTSON G.G., CANDELORA J., GLASER R. Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95: 7231-7235
- PAVLOV V.A., TRACEY K.J. Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004, 61 (18), 2322-2331

PAVLOV V.A., WANG H., CZURA C.J., FRIEDMAN S.G. et TRACEY K.J. The Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway: A missing link in Neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, 2003, Vol.9; N° 5-8; 125-134

PETTICREW M., FRASER J.M., REGAN M.F. Adverse life-events and risk of breast cancer: a meta-analysis. *British Journal of Health Psychology*, 1999, 4, 1-17

PIERPAOLI W. and MAESTRONI G.J. Pharmacological control of the hormonally modulated immune response. II Blockade of antibody production by a combination of drugs acting on neuroendocrine functions. Its prevention by gonadotropines and corticotrophin. *Immunology*, 1978, 34: 419- 430

POSNER J.B. Neurologic complications of Cancer. *Philadelphia, PA, F.A.Davis*, 1995

## R

RADOJCIC T., BAIRD S., DARKO D., SMITH D. and BULLOCH K. Changes in beta adrenergic receptor distribution on immunocyte during differentiation : An analysis of T cells and macrophages. *J. Neurosci. Res.*, 1991, 30: 328- 335

RAMER-QUINN D.S., BAKER R.A. and SANDERS V.M. 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*, 1997, 159, 4857-4867

RAMER-QUINN D.S., SWANSON M.A., LEE W.T. and SANDERS V.M. Cytokine production by naive and primary effector CD4+ T cells exposed to norepinephrine. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2000, 14, 239-255

REICHE E.M.V., NUNES S.O.V., MORIMOTO H.K Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 2004, Vol.5, 617-625

REICHLIN S. Neuroendocrine-immune interactions. *New Engl. J. Med.*, 1993, 329: 1246-53

REILLY F.D., MCCUSKEY R.S. and MEINEKE H.A. Studies of the hemopoietic microenvironment.VIII.Andrenergic and cholinergic innervation of the murin spleen. *Anat.Rec.*, 1976, 185: 109 - 117

ROBINS J.L.W., McCAIN N.L., GRAY P., ELSWICK Jr R.K., WALTER J.M. and Mc DADE E. Research on psychoneuroimmunology: tai chi as a stress management approach for individuals with HIV disease. *Appl. Nurs.Res.*, 2006; 19 (1): 2-9

ROTHWELL N., LUHESHI G. and TOULMOND S. Cytokines and their receptors in the Central Nervous System: Physiology, Pharmacology and Pathology. *Pharmacol.Ther.*, 1996, 69, 85-95

## S

SAHA B., MONDAL A.C., MAJUMDER J., BASU S., DASGUPTA P.S. Physiological concentrations of dopamine inhibit the proliferation and cytotoxicity of human CD4+ and CD8+ T cells in vitro: a receptor-mediated mechanism. *Neuroimmunomodulation*, 2001, 9, 23-33

SANDERS V.M., BAKER R.A., RAMER-QUINN D.S., KASPROWICZ D.J., FUCHS B.A. and STREET N.E. Differential expression of the Beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: Implication for cytokine production and B cell help, *J. Immunol.*, 1997, 158 : 4200-4210

SANDERS V.M., STRAUB R.H. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behav Immun.*, 2002; 16: 290-332. (PubMed: 12096881)

SCHEIMAN R.I., COGSWELL P.C., LOFQUIST A.K., BALDWIN A.S. Jr Role of transcriptional activation of I $\kappa$ B $\alpha$  in the mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science*, 1995, 270, 283-286

SCHILTZ J.C. and SAWCHENKO P.E. Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 5606-5618

SHERIDAN J.F., DOBBS C., BROWN D. and ZWILLING B. Psychoneuroimmunology: Stress effects on Pathogenesis and Immunity during Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 1994, Vol.7, N°2, 200-212

SMITH E.M., HUGHES T.K., CADET P., STEFANO G.B. Corticotropin-releasing factor induce immunosuppression in human and invertebrate immunocytes. *Cell Moll. Neurobiol.*, 1992a, 12; 473-481

SMITH R.S. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med. Hypotheses*, 1992, 39, 248-257

SPECTOR.H., KORNEVA E.A. Neurophysiology, immunophysiology, neuroimmunomodulation, in *Psychoneuroimmunology*, ed. By R.Ader, New York, Academic Press, 1981, 449-473

SPIEGEL D. Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nature Reviews/Cancer*, 2002. Vol.2; 1-7

STARK J.L., AVITSUR R., PADGETT D.A., CAMPBELL K.A., BECK F.M. et SHERIDAN J.F. Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative Comparative Physiology*, 2001, 280, R1799-R1805

STEINMAN L. Elaborate interactions between the immune and nervous system. *Nature Immunology*, 2004, Vol. 5, N°6, 575-581

## T

TAKEUCHI H., MAEHARA Y., TOKUNAGA E., KOGA T., KAKEJI Y., SUGIMACHI K., Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 574-578

TORRES K.C.L., ANTONELLI L.R.V., SOUZA L.S., TEIXEIRA M.M., DUTRA W.O., GOLLOB K.J. Norepinephrine, dopamine, and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. *J.Neuroimmunol.*, 2005, 166, 144-157

TRACEY K.J. The inflammatory reflex, *Nature*, 2002, 420, 853-859

TROTTER R.N., STOMETTA R.L., GUYENET P.G., ROBERTS M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus. *Auton Neurosci.*, 2007, 131: 9-20 (Pubmed : 16843070)

TUCK I., McCAIN N., ELSWICK Jr R.K. Spirituality and psychosocial factors in persons living with HIV. *J.Adv.Nurs.*, 2001; 33 (6): 776-783

## V

VAN DER BIGGELAAR A.H. et al. Inflammation and interleukin-1 signalling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp. Gerontol.*, 2007, 42, 693-701

VEDHARA K., COX N.K.M., WILCOCK G.K., PERKS P. and HUNT M., ANDERSON S. et al. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet*, (1999a), 353, 627-631

VEDHARA K., FOX J.D. and WANG E.C.Y. The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1999b, 23: 699-715

VITKOVIC L. et al. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol. Psychiatry*, 2000, 5, 604-615

VUITTON D.A., de WAZIERES B., DUPOND J.L. Psycho-immunologie : un modèle en question. *Rev Méd Interne*, 1999, 20: 934-946

## W

WEBSTER J., TONELLI L., STEMBERG E. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, 20: 125-163

WEIGENT D.A., BLALOCK J.E. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem. Immunol.*, 1997, 69 : 1-30

WEIHE E., NOHR D., MICHEL S., MULLER S., ZENTEL H.J. FINK T. and KREKEL J. Molecular anatomy of the neuro-immune connection. *Int.J.Neurosci.*, 1991, 59, 1-23

McWHINNEY I.R. The importance of being different; Part 2; Transcending the mind-body fault line. *Canadian family physician*, 1997, Vol. 43; 404-417

WILDER R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu.Rev.Immunol.*, 1995, 13 : 307-338

WILLIAMS J.M. and FELTEN D.L. Sympathetic innervation of murine thymus and spleen : a comparative histofluorescence study. *Anat. Rec.*, 1981a, 199: 531- 542

WITEK-JANUSEK L., ALBUQUERQUE K., RAMBO CHRONIAK K., CHRONIAK C., DURAZO-ARVIZU R., MATHEWS H.L. Effects of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early breast cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, 22: 969-981

WOOD P.G., KAROL M.H., KUSNECOV A.W. and RABIN B.S. Enhancement of antigen-specific humoral and cell-mediated immunity by electric footshock stress in rats. *Brain, Behavior and Immunity*, 1993, 7, 121-134

WRONA D. Neural Immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and the immune system. *Journal of Neuroimmunology*, 2006, **172**, 38-58

WYBRAN J., APPELBOOM T., FAMMEY J.P. et al. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T lymphocytes. *J.Immunol.*, 1979, 123 : 1068-1070

## Y

YANG E.V. and GLASER R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health -Review- *International Immunopharmacology*, 2002, 2, 315-324

YOSHINO S., FUJIMORI J., KOHDA M. Effects of mirthful laughter on neuroendocrine and immune systems in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1996; 23: 793 – 794

YUKAWA T., UKENA D., CHANEZ P., DENT G., CHUNG K.F. and BARNES P.J. Beta 2-adrenergic receptors on eosinophils. Binding and functional studies. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141: 1446-1452

## Z

ZHOU D., KUSNECOV A.W., SHURIN M.R., DEPAOLI M. and RABIN B.S. Exposure to Physical and Psychological Stressors Elevates Plasma Interleukin 6: Relationship to the Activation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Brain, Behavior and Immunity*, 1993, Vol. 133, N°6; 2523-2530

ZIMRING J.C., KAPP L.M., YAMADA M., WESS J., KAPP J.A. Regulation of CD8+ cytolytic T lymphocyte differentiation by a cholinergic pathway. *J. Neuroimmunol.*, 2005, 164, 66-75

ZURIER R.B., WEISSMANN G, HOFFSTEIN S., KAMMERMAN S. and TAI H.H. Mechanisms of lysosomal enzyme release from human leukocytes. II. Effects of cAMP and cGMP, autonomic agonists, and agents which affect microtubule function. *J. Clin.Invest.*, 1974, 53: 297-309

ZWILLING B.S., BROWN D., CHRISTNER R., FARIS M., HILBURGER M., McPEEK M., VanEPPS C. Differential effect of restraint stress on MHC class II expression by murine peritoneal macrophages. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1990, 4, 330-338

**Nom – Prénoms : JOKSIMOVIĆ Gordana Anne Radmila**

**Titre de la thèse : Vers une unité Psyché Soma : la voie de la psychoneuroimmunologie**

---

**Résumé de la thèse :**

La question d'une unité Psyché-Soma n'est pas récente. Depuis l'Antiquité, les partisans d'une approche dualiste, fragmentaire et analytique, côtoient les partisans d'une approche moniste globale. La tendance à l'hyperspécialisation de la biomédecine occidentale contemporaine suit un flux inverse à l'attrait marqué de la population pour les médecines alternatives et la prise en charge individuelle personnalisée. Au-delà du bon sens populaire et des observations empiriques des généralistes et spécialistes, il manquait des preuves scientifiques démontrant l'influence du psychisme, ou plutôt du psycho-émotionnel (émotions négatives, personnalité, stress...) sur la susceptibilité aux infections et/ou la pathogénèse de la maladie. C'est au carrefour de sciences fondamentales « dures » comme l'immunologie, ou la neurologie, et de sciences « floues » comme la psychologie, la psychosomatique ou les sciences comportementales que s'est développée la psychoneuroimmunologie (PNI). Depuis la découverte du conditionnement du système immunitaire, celle de l'existence de messagers mixtes (cytokines nerveuses ou hormones immunitaires) et d'une communication bidirectionnelle entre les deux principaux systèmes de l'organisme (système nerveux et système immunitaire), ce domaine de recherche a connu une croissance exponentielle. La PNI doit encore faire face à de nombreux problèmes d'ordre méthodologique ou conceptuel ; néanmoins, en apportant des éléments de réponse mécanistique au problème corps - esprit, cette discipline pose les bases d'une nouvelle médecine, globale, intégrée et surtout profondément humaniste.

---

**MOTS-CLÉS :**

**PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE**

**PROBLÈME CORPS ESPRIT (MIND BODY PROBLEM)**

**STRESS ÉMOTIONS ET IMMUNITÉ**

**APPROCHE GLOBALE DU PATIENT**

**NEUROIMMUNOMODULATION**

**UNITÉ PSYCHÉ SOMA**

---

**JURY :**

**PRÉSIDENT :**

**M. Jacques AUBRY**, Professeur d'Immunologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**DIRECTEUR DE THÈSE :**

**M. Christian MERLE**, Professeur de Pharmacie Galénique  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEUR :**

**M. Remi SENAND**, Professeur associé de Médecine Générale, Directeur du département de Médecine Générale  
Faculté de Médecine de Nantes

---

Adresse de l'auteur : JOKSIMOVIĆ Gordana

136, rte de la Côte d'Amour

44600 ST NAZAIRE