



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Psycho-immunologie : un modèle en question

D.A. Vuitton, B. de Wazières, J.L. Dupond

Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Jean-Minjoz, 25030 Besançon cedex, France

(Reçu le 15 décembre 1998 ; accepté le 7 mai 1999)

### Résumé

**Introduction.** – Les progrès considérables effectués depuis une vingtaine d'années ont permis d'aborder « scientifiquement » le concept de psycho-immunologie, sous-tendu de longue date par le bon sens populaire et l'observation clinique. La découverte des neuromédiateurs et des cytokines, dont les récepteurs sont présents dans le système nerveux central et les cellules du système immunitaire, a permis le développement de travaux de recherche utilisant des méthodologies validées pour étudier les interfaces entre une science « dure », l'immunologie, et des sciences considérées comme « floues », les sciences du comportement.

**Actualités et points forts.** – La complexité de ces études réside à la fois dans le choix des dosages immunologiques et dans la mise au point de protocoles de stress reproductibles. Les modèles de stress animaux opposent classiquement le stress chronique au stress aigu, les stress individuels aux stress sociaux. Chez l'homme, certaines situations stressantes permettent le suivi de cohortes homogènes (stress des examens, conjoint de déments...). La méthode d'évaluation par des autoquestionnaires est également bien standardisée. Chez l'animal, un stress aigu oriente globalement la réponse immunitaire vers un profil « Th 2 » immunosuppresseur. Chez l'homme, le stress aigu associe une réponse endocrinienne (hypercorticisme et hyperprolactinémie) à une immunodépression. Les effets d'un stress chronique sont beaucoup moins univoques, et dépendent plus étroitement de l'ajustement du sujet au stress (*coping*) et de son environnement social. Au niveau hypothalamo-hypophysaire, l'hormone de libération de l'hormone corticotrope (CRH) est un neuromédiateur clé des interrelations stress immunité. Chez l'homme, plusieurs études ont démontré l'influence du stress sur la sensibilité aux infections virales (VIH inclus), la survie des cancéreux. Dans les affections auto-immunes, la forte prévalence des syndromes dépressifs, en soi immunodépresseurs, de même que la sensibilité aux événements stressants semblent influencer l'évolution d'affections telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Sjögren. Les relations entre stress et maladies impliquent un modèle physiopathologique qui fait intervenir en cascade : agent stressant, réaction au stress, altérations neurohormonales, anomalies des fonctions immunitaires, et émergence de maladies. L'évolution vers la maladie serait, en particulier, liée à un mode de réponse « passif », immunodépresseur, à médiation hypophyso-corticosurrénale que l'on oppose classiquement au mode de réponse « actif », immunostimulant, à médiation adrénergique.

**Perspectives et projets.** – De nombreux problèmes conceptuels restent en suspens : l'adaptation des individus au stress (*coping*) est à la fois génétique et sociale, la signification même des anomalies immunologiques observées et leur interprétation peuvent être ambiguës. Néanmoins, nous disposons à l'heure actuelle de suffisamment de données épidémiologiques et physiopathologiques pour prendre en compte le rôle du stress dans notre pratique quotidienne, une prise en charge du stress et de la dépression améliorant significativement l'évolution de nombreuses maladies. Des études prospectives de la modulation des paramètres neuropsychiques par des médicaments ou par une approche sociale et comportementale seraient essentielles dans l'avenir pour justifier, en pratique, l'approche psycho-immunologique chez les patients.

© 1999 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

neuro-immunologie / stress / immunité / cytokines / psychologie

### Summary – Psychoimmunology: a questionable model?

**Introduction.** – The concept of "psychoimmunology" that had long been supported by clinical observation and common sense, has acquired a sound scientific basis in the last two decades. The discovery of neuro-mediators and cytokines and their receptors shared by the central nervous system and the immune system has prompted research work using reliable methodologies to study the relationship between a 'hard' scientific field, such as immunology, and a 'soft' one, such as the behavioral sciences.

**Current knowledge and key points.** – The complexity of the studies on stress and immunity lies upon the choice of immunological measurements and the development of reproducible stress protocols. Models of stress in experimental animals may address acute versus chronic stress, and individual versus social stress. In humans, typical situations such as academic exams, and care given to patients with dementia, for instance, have been chosen to study large groups of subjects. The development of self-questionnaires for a reliable evaluation of stress and its consequences has led to more accurate measurements of psychosocial events. In animals, acute stress usually drives the immune response towards a Th2, grossly 'immunosuppressive,' profile. In humans, acute stress associates an endocrine response (characterized by glucocorticoid secretion and hyperprolactinemia) with an immunosuppression. Chronic stress is more likely to induce a range of effects, depending on the capacity of the subject to cope with stress, and on his/her social environment. Among the numerous mediators of the hypothalamo-pituitary cascade, Corticotropin Releasing Hormone is a key factor in the stress-immunity relationship. Several studies in

humans have demonstrated the influence of stress on the susceptibility to infections (including HIV infection) and on survival in malignant diseases. In autoimmune diseases, a high prevalence of depression, as well as a particular sensitivity to stressful events, seem to modify the course of conditions such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis or Sjögren's disease. The relationship between stress and diseases is based on the pathogenic model which involves the following chain of events: stressor, reaction to stress, neuro-endocrine changes, abnormalities of the immune response, and occurrence (or aggravation) of a disease. The evolution from health to disease could be associated, at least partially, with a 'passive' immunosuppressive mode of response, mediated by the pituitary-adrenal axis, typically the opposite of an 'active,' immunostimulant mode of response, mediated by adrenergic stimulation.

**Future prospects and projects.** – Concept-related problems still remain to be solved: adaptation to stress ('coping'), is both genetically and socially mediated; the significance and interpretation of stress-related abnormalities and their precise involvement in the pathogenesis of diseases may be ambiguous. However, available epidemiological and pathophysiological evidence is currently sufficient to allow physicians in their everyday practice to take stress and depression into account in order to markedly improve the prognosis of many diseases related to immune responses. Prospective studies of neuropsychological intervention, using either pharmacologic or behavioral approaches, should be made to provide the necessary rationale to a psychoimmunological management of patients. © 1999 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

immunology / stress / cytokines / psychological factors

## UN MODÈLE DE CONTROVERSES !

### De la « sagesse populaire » aux validations scientifiques...

Il est peu de domaines, dans la recherche scientifique développée au cours des dernières décennies de ce siècle, qui aient suscité autant de méfiance et de suspicion que celui des études visant à démontrer les relations entre le psychisme, et tout particulièrement le stress, et les réactions immunitaires. Pour beaucoup de chercheurs en sciences fondamentales, habitués à manipuler des modèles expérimentaux rigoureux et à analyser des supports biochimiques de plus en plus précis, le mot même de stress était anxigène, car synonyme de science « floue », incompatible, presque par essence, avec les développements de plus en plus sophistiqués des connaissances en immunologie, science « dure », envisagée selon une approche de type mécaniste ne laissant pas place à l'intervention d'éléments non contrôlables, pour ne pas dire supranaturels ! Ce sont pourtant ces développements sophistiqués et, en particulier, l'émergence de la notion de cytokines, et les progrès de la biologie moléculaire facilitant l'identification de ces médiateurs et de leurs récepteurs cellulaires, qui ont contribué à réconcilier les inconciliables, et à fournir les bases d'une nouvelle approche susceptible de rassurer les chercheurs les plus exigeants, tout en intégrant des paramètres psychiques, comportementaux, voire même sociaux, dont ils étaient peu familiers [1-3].

La méfiance des chercheurs était peut-être d'autant plus vigilante que l'affirmation des relations entre psychisme et maladies relevait en quelque sorte de la sagesse populaire. Depuis la nuit des temps, en effet, on a établi intuitivement une corrélation entre le « bon moral », l'optimisme et la bonne santé, et on a relevé

un lien entre les événements extérieurs qu'on qualifie actuellement de stressants et la survenue de maladies, ou entre le « mauvais moral » et l'aggravation de maladies diverses... La réalité même de ces relations était contestée, au nom de la rigueur scientifique, arguant de l'absence d'études dignes de ce nom ; mais était contestée surtout l'intervention, comme facteur explicatif, de modifications des réponses immunitaires que la « concierge » elle-même (détenteur traditionnel des grandes vérités révélées !) pouvait imaginer en pensant aux gripes répétées de son champion préféré à la veille d'une compétition importante, ou aux boutons de fièvre éclos les jours d'examen chez son petit dernier !... Pourtant, dès 1881, Charcot avait évoqué une relation possible entre sclérose en plaques et perturbations affectives [4] ; en 1919, Ishigami avait montré une diminution de la phagocytose des mycobactéries chez des enfants soumis à un stress important [5]... Il a cependant fallu attendre le début des années 1980 pour que le domaine soit abordé avec un sérieux qu'autorisaient désormais les progrès conceptuels et méthodologiques concernant les différents médiateurs tant des systèmes nerveux et endocriniens que du système immunitaire. On sait désormais que certains peptides, initialement connus comme uniquement localisés dans le cerveau, sont présents dans les cellules de l'immunité ; on sait aussi que le système nerveux central module l'activité des cellules immunitaires par l'intermédiaire des systèmes nerveux sympathique et parasympathique, par l'intervention d'hormones et de neuropeptides, par le monoxyde d'azote et par le système nerveux autonome non adrénergique non cholinergique [1-3].

Ainsi, sont devenus évidents des points communs entre le système nerveux et le système immunitaire, qui préexistaient à cette phase scientifique de la psycho-immunologie bien sûr, mais qui n'étaient pas apparus au grand jour auparavant : tous deux ont en commun

la possibilité d'éducation et de mémoire ; tous deux sont par essence des systèmes d'adaptation aux événements et à l'environnement ; tous deux partagent un mode similaire de fonctionnement, fondé sur la communication intercellulaire, à proximité et à distance, grâce aux couples médiateurs/récepteurs.

« Le système immunitaire, notre cerveau mobile ? » était le titre d'un éditorial un peu provocateur du journal *Immunology Today*, en 1985 [6] ; nul doute qu'à la fin des années 1990, on puisse répondre à la question par l'affirmative, et qu'on puisse élargir le concept à une communication réellement bidirectionnelle entre le cerveau et l'ensemble des acteurs des réponses immunitaires. Toutes les questions ne sont pas résolues, loin de là ; certaines sont conceptuelles, d'autres méthodologiques ; mais surtout, la valeur explicative et opérationnelle d'une science se mesure à l'importance et au nombre de ses applications, en particulier en médecine, et il faut bien reconnaître qu'on est encore loin des applications thérapeutiques que le domaine de la psycho-immunologie, on le pressent, devrait apporter : ce devrait logiquement être la prochaine étape de cette science jeune, mais à la croissance désormais exponentielle.

### Des souris et des hommes...

Les progrès en psycho-immunologie ont bénéficié de la mise au point de modèles expérimentaux tentant de reproduire, chez les animaux de laboratoire, des situations stressantes susceptibles d'être extrapolées aux situations humaines [7]. Il est évident que cette extrapolation n'est pas toujours possible, mais il est également sûr que, même si certains modèles peuvent apparaître comme des caricatures, ils permettent de « disséquer » les conséquences du stress dans des conditions standardisées, de comparer valablement les groupes expérimentaux à des groupes témoins, et d'étudier des paramètres cérébraux et immunitaires évidemment inaccessibles chez l'homme, car nécessitant des examens invasifs. On distingue les modèles de stress individuel et les modèles de stress social. Parmi les stress individuels, citons, chez les rongeurs de laboratoire, le stress par administration de courant électrique auquel l'animal ne peut échapper, la contrainte physique dans un tube étroit, l'immersion dans l'eau froide [8], la manipulation par l'expérimentateur (surtout utilisée pour les jeunes animaux) [9], et l'exposition à un bruit d'intensité et de fréquence désagréables [10-11]. Les stress sociaux comportent l'isolement, ou, au contraire, l'hébergement dans une cage surpeuplée ou contenant un mâle dominant agressif [7, 8] ; la relation avec les odeurs (phéromones) produites par les congénères stressés a même été étudiée [12]...

L'utilisation de primates permet d'affiner les études sur l'influence des stress sociaux : telles sont les expériences de séparation maternelle chez les jeunes macaques, sans modification de leur environnement par ailleurs, avec ou sans la présence d'un macaque plus âgé « rassurant », ou la séparation de deux jeunes préalablement élevés ensemble [7]. Des sources de conflits sociaux peuvent être également manipulées chez les primates, comme la compétition induite par la réduction (ou la modification de la répartition spatiale) de nourriture ou de boisson ; ces manipulations permettent d'étudier les comportements (et les paramètres immunitaires) différentiels des individus dominants et dominés et d'étudier les phénomènes d'adaptation ou « ajustement » (*coping*) et leurs conséquences immunitaires [7]. Les divers modèles expérimentaux ont enfin l'avantage d'étudier les effets des agents/situations stressants en fonction du sexe et de l'âge des animaux, et de la durée du stress (stress aigu versus stress chronique), toutes variations susceptibles d'avoir des conséquences différentes sur l'immunité et/ou les maladies immunologiquement induites étudiées.

Les situations humaines sont loin d'avoir la pureté des modèles expérimentaux, mais des règles méthodologiques propres ont pu être définies pour que les études chez l'homme puissent être analysées [13, 14]. Certaines se rapprochent des situations expérimentales : en laboratoire, elles quantifient et homogénéisent la situation stressante, tout en contrôlant parfaitement les heures de prélèvements pour les analyses immunologiques [13]. Des études relativement bien contrôlées ont également été menées sur plusieurs cohortes d'étudiants soumis au stress des examens [15, 16], de sportifs de haut niveau soumis à un entraînement intensif et/ou à des épreuves de compétition [17], ou chez des individus prenant quotidiennement en charge des patients handicapés de façon lourde et chronique (maladie d'Alzheimer) [18] ; dans de nombreux cas une étude séquentielle, et non seulement ponctuelle, des modifications immunitaires accessibles par des moyens relativement non invasifs (étude des cellules mononucléées du sang circulant, dosage des anticorps sériques ou sécrétaires dans la salive), a pu être réalisée dans des conditions de répétabilité satisfaisantes.

Enfin, de nombreuses études portant sur la relation entre stress et survenue et/ou aggravation de maladies immunitaires se sont contentées de l'analyse des événements stressants et/ou de la personnalité et/ou du profil psychologique, par des autoquestionnaires ; la plupart des études de ce type réalisées dans les dix dernières années ont cependant fait appel à des questionnaires bien standardisés et validés qui en rendent parfaitement valables les résultats, même si leur

interprétation n'est pas toujours facile ou univoque [19-21]. La comparaison entre les résultats des différents types de modèles expérimentaux et des observations humaines, on le verra, n'est pas toujours aisée ; cependant c'est leur confrontation qui a permis d'asseoir les bases de notre conception actuelle du dialogue psychisme/immunité.

## LES MODÈLES « PHYSIOLOGIQUES »

### Stress et immunité dans les modèles expérimentaux

La plupart des études des effets d'un stress aigu sur l'immunité des souris ont montré une relative diminution de la prolifération des lymphocytes, stimulés par des mitogènes non spécifiques ou des antigènes spécifiques, associée à une diminution de la synthèse d'IL-2, une diminution de l'activité cytotoxique des cellules T vis-à-vis des virus ; l'activité NK, très sensible aux effets du stress, ne varie cependant pas toujours de façon univoque, en fonction de l'intensité du stress, de sa répétition, de l'âge ou du sexe des animaux [3, 7, 22, 23]. Le stress aigu semble capable d'orienter la réponse cytokinique T-lymphocytaire vers un profil « Th2 », globalement immunosuppresseur [24]. Les corrélations entre ces observations immunologiques in vitro et des observations globales in vivo ne vont pas toujours dans le sens attendu : ainsi, une diminution de la clairance virale in vivo est tout à fait en accord avec la diminution de l'activité cytotoxique des lymphocytes CD8+ in vitro, mais des augmentations de croissance tumorale ont pu être observées malgré l'augmentation importante des cellules NK et de leur activité [22]. L'interprétation est en effet soumise à de nombreux paramètres qui n'avaient pas toujours été pris en compte initialement : ainsi, la répétition du stress est le plus souvent associée à une habitude au stress, et dans de nombreuses situations de stress chronique, un effet inverse sur l'immunité a pu être observé. Les stress sociaux aigus, comme la séparation d'avec la mère, sont également associés à des perturbations immunitaires dont l'interprétation n'est pas toujours univoque : en effet, la diminution de la réponse proliférative des lymphocytes habituellement observée dans cette situation est d'autant plus marquée que la réaction au stress est violente et inadaptée, et qu'il n'existe pas dans le groupe social de substitut maternel susceptible de diminuer les effets stressants de la séparation [7].

Les macrophages, plutôt moins étudiés que les lymphocytes et les cellules NK, apparaissent cependant comme une cible privilégiée des effets du stress : un stress aigu est capable de diminuer l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II à la surface des macrophages de souris, de

diminuer leur sécrétion d'IL-1 et de *tumor necrosis factor* (TNF), mais en général d'augmenter celle d'IL-6, et de diminuer leur cytotoxicité induite par l'interféron (IFN)- $\gamma$  vis-à-vis de cellules tumorales ou de bactéries intracellulaires [25]. Si une grande partie des effets observés est à mettre sur le compte de l'action bien connue des corticoïdes sur les macrophages [25], les neuropeptides et le système nerveux sympathique jouent également un rôle : en effet, la sympathectomie, par exemple, augmente la production de radicaux oxygénés libres par les macrophages de rats [26], alors que l'adrénaline diminue leur production d'IL-1 et leur cytotoxicité induite par l'IFN- $\gamma$ , mimant donc les effets du stress [27]. Autant d'expériences qui ont permis d'analyser les voies nerveuses et peptidiques des communications bidirectionnelles psycho-immunologiques

### Stress et immunité dans le modèle humain

Une méta-analyse d'une cinquantaine d'articles scientifiques, plus ou moins informatifs, étudiant les relations entre stress et immunité chez l'homme, réalisée par Herbert et Cohen en 1993 [13], a permis d'identifier les grandes tendances. Le stress apparaît capable d'augmenter le nombre total des globules blancs tout en diminuant celui des lymphocytes B, des lymphocytes T-CD4+ et des cellules NK ; il augmente le taux des IgM sériques et diminue celui des IgA salivaires, tout en augmentant celui des anticorps spécifiques contre le virus Epstein-Barr et le virus Herpès (témoins de l'échappement viral au contrôle de l'immunité cellulaire), et diminue la prolifération des lymphocytes stimulés par un mitogène non spécifique ou un antigène spécifique, ainsi que l'activité NK [13]. Cependant les effets immunologiques sont d'autant plus marqués qu'il s'agit d'un stress objectif (et pas seulement ressenti comme tel par les personnes étudiées), que l'étude immunologique n'est pas réalisée trop à distance de l'événement stressant, et qu'il s'agit d'un stress interpersonnel, impliquant les relations sociales.

Les études en laboratoire ne retrouvent pas toujours les résultats de ces études de type clinique ; cependant, des manipulations expérimentales, chez l'homme, ont permis de confirmer un certain nombre des mécanismes envisagés à partir des études expérimentales animales. Ainsi, les « bons répondeurs » au stress (qu'il s'agisse de calcul arithmétique ou de saut en parachute !), libérant des quantités importantes de catécholamines, ont une augmentation plus importante des lymphocytes T-CD8 et une diminution plus franche de la prolifération lymphocytaire aux mitogènes [28-30] ; l'injection de catécholamines reproduit l'élévation des lymphocytes T-CD8+ et des cellules NK et la baisse de la prolifération lymphocytaire [31-

33]. Cependant, l'effet de l'injection s'épuise vite, avec un retour à la normale en 120 min. Et les anomalies observées semblent principalement dues à des modifications du trafic cellulaire, comme en témoignent des études chez des splénectomisés avec et sans injection d'Isuprel® [34] et l'augmentation de certaines réactions immunes en dehors du secteur sanguin, comme l'hypersensibilité retardée cutanée [35]. Les effets plus durables ont pu être mis en relation avec les modifications de l'hormone de libération de l'hormone corticotrope (CRH), de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) et des glucocorticoïdes ; les effets à long terme, en particulier dans le stress chronique, semblant liés à l'instauration d'un nouvel équilibre cytokinique indépendant des modifications corticosurréaliennes, corrigées à ce stade [24].

## LES « MODÈLES » PATHOLOGIQUES

### Axe hypothalamohypophysaire et maladies auto-immunes expérimentales

La relation entre maladies auto-immunes et système nerveux central a été particulièrement étudiée dans les modèles de maladies auto-immunes spontanées ou induites expérimentalement chez le rat : l'association d'un stress aigu à l'induction d'une maladie auto-immune expérimentale généralement diminue la fréquence d'apparition de la maladie et sa sévérité, mais son application à la période d'émergence des symptômes apparemment les aggrave [4, 36, 37]. Cependant, la variabilité génétique de la susceptibilité aux maladies inflammatoires et auto-immunes expérimentales est un paramètre important : le rat Lewis est génétiquement sensible à l'induction des maladies auto-immunes expérimentales, par exemple [38]. On a pu établir une relation entre la faible réponse de l'axe hypothalamohypophysaire au stress, en particulier une sécrétion de CRH très basse, dans cette espèce, et sa sensibilité aux maladies inflammatoires spontanées ou induites. À l'inverse, des espèces normalement résistantes, avec des taux de CRH élevés, deviennent extrêmement sensibles après blocage du récepteur des glucocorticoïdes par le RU-486, ou après une interruption chirurgicale des communications entre système neuroendocrinien et système immunitaire ; la transplantation de tissu des zones cérébrales impliquées, provenant de rats résistants, chez un rat Lewis sensible est capable de rendre ce rat résistant [4, 38, 39]. On a pu démontrer récemment que la CRH était capable d'inhiber l'induction d'une encéphalomyélite expérimentale *in vivo*, et de diminuer la réactivité *in vitro* des lymphocytes vis-à-vis des antigènes inducteurs de la maladie [4, 40]. L'induction d'une arthrite expérimentale est elle-même responsable d'une modi-

fication des processus normaux de mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien, avec une diminution importante de la production de CRH, au bénéfice de l'intervention de l'angiotensine-vasopressine ; les catécholamines semblent exercer un rôle protecteur, alors qu'une déplétion en sérotonine au moment de l'induction de la maladie inflammatoire expérimentale diminue de 30 à 40 % l'intensité des lésions [4, 36]. Les souris NZB, développant un syndrome de type lupique, ont une diminution importante de leurs récepteurs cérébraux à l'IL-1 [41], et une relation entre développement du lupus et taux de prolactine a pu être mise en évidence [42].

Enfin, le rôle des cytokines, et tout particulièrement de l'IL-1, dans les modifications neuropsychiques généralement associées aux maladies infectieuses et inflammatoires (*sickness behavior*), est maintenant tout à fait démontré et reconnu : fatigue, apathie, somnolence, voire torpeur, modifications du comportement alimentaire sont en relation avec la production tant périphérique que cérébrale des cytokines pro-inflammatoires [25, 43].

### Psychisme et maladies humaines en relation avec l'immunité

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont suggéré une relation entre infections respiratoires hautes et stress, dans des cohortes d'étudiants et de sportifs de haut niveau [1, 14]. De nombreux travaux ont porté sur les relations entre le stress et les infections récurrentes à virus de l'Herpès simplex et ont démontré la réalité de cette association, mais n'ont pas toujours étudié les éléments immunologiques en cause. Quelques études ont cependant montré une association entre des situations stressantes, la récurrence d'herpès, et une baisse de l'activité NK, de la cytotoxicité anticorps-dépendante et du nombre des lymphocytes T-CD8 + [1, 14, 44] ; des résultats analogues concernent les infections à virus Epstein-Barr et au cytomégalovirus, dans un nombre beaucoup plus limité d'études [1, 14].

Au cours des dix dernières années, un ensemble assez cohérent de travaux a étudié l'influence des perturbations psychosociales sur les paramètres immunitaires et virologiques, et sur l'évolution de la maladie dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ils ont pu montrer une réponse « paradoxale » au stress de l'annonce de la séropositivité, en relation semble-t-il avec une diminution de la réponse adrénérergique présente dès les premiers stades de l'infection, mais surtout une évolution plus rapide avec une accélération de la perte des lymphocytes T-CD4+ et de l'évolution vers le stade sida chez les sujets gravement stressés, ou pratiquant le déni de leur affec-

tion. À l'inverse, des traitements comportementaux étaient capables de diminuer la survenue de récurrences virales opportunistes au virus Herpès chez les patients asymptomatiques [45].

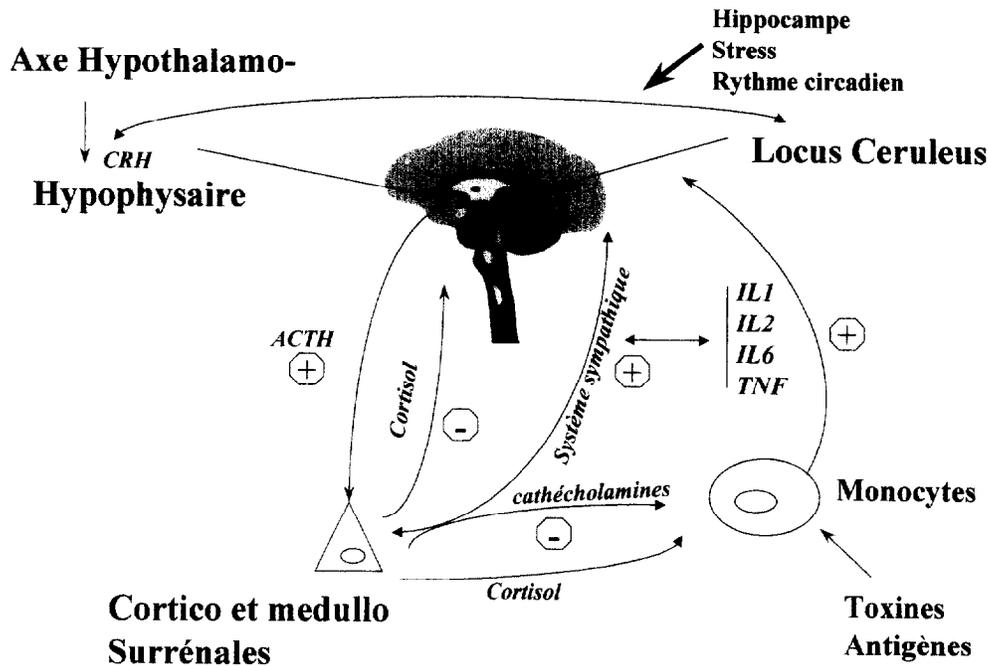
Enfin, une étude expérimentale chez l'homme a récemment donné des preuves indubitables de la réalité d'une relation entre psychisme et symptômes de maladies infectieuses, sans toutefois apporter les corrélations immunologiques (en dehors des taux d'anticorps antiviraux qui sont plus un marqueur d'infection que de réponse immunitaire effective) qui auraient rendu la démonstration quasi parfaite [46]. L'équipe anglaise de Cohen a soumis à l'inhalation de trois virus ou à celle d'un placebo 154 hommes et 266 femmes volontaires, placés « en quarantaine » deux jours avant et sept jours après l'infection virale, avec une étude préalable de leur niveau de stress, de leur personnalité et de leur hygiène de vie. Les virus étudiés étaient le rhinovirus de type 2, le virus respiratoire syncytial et le coronavirus de type 229E. Les sujets avec haut niveau de stress ont eu plus de rhinites (quel que soit le virus concerné), sans que leur âge et sexe, leur hygiène de vie générale, ni leur personnalité n'interviennent dans ce résultat [46] ; la plus grande fréquence d'infections virales était significativement corrélée aux événements stressants, alors que la perception du stress par les sujets étudiés et ses conséquences négatives sur leur adaptation au stress étaient corrélées à l'apparition de signes cliniques [47].

En dehors du cancer, où les relations entre évolution de la maladie et immunité ne sont pas les seules en cause, le domaine qui a suscité le plus d'intérêt est celui des maladies auto-immunes. Ce domaine soulève des questions particulières en raison de la possibilité qu'ont certaines de ces maladies d'induire des modifications du système nerveux central susceptibles de se manifester cliniquement sous la forme de troubles psychologiques ou psychiatriques ; c'est tout particulièrement le cas du lupus [48, 49]. Par ailleurs, dans les maladies auto-immunes systémiques, la chronicité même de l'affection, le caractère imprévisible des poussées, et les handicaps qui en résultent, sont autant de facteurs de confusion quand on étudie l'influence possible du psychisme sur la survenue de la maladie, et la modulation de son évolution par l'intermédiaire d'une immunomodulation [50]. Cette difficulté a été bien soulignée pour des affections comme le lupus [48-50], la polyarthrite rhumatoïde [51], la sclérodermie [52], ou la maladie de Gougerot-Sjögren [53], où un syndrome dépressif est présent dans 40 à 70 % des cas. La dépression, en tant que manifestation clinique psychiatrique autonome, en dehors du contexte des maladies auto-immunes ou autres, est elle-même une situation qui a fait l'objet de

nombreuses études quant à ses conséquences potentielles sur le système immunitaire. Bon nombre des résultats de ces études vont dans le sens d'une immunodépression, et de l'amélioration du fonctionnement du système immunitaire par le contrôle médicamenteux de la dépression [54].

Si l'on prend en compte ces biais, inhérents au caractère particulier de ces maladies, les relations entre stress, réaction au stress, personnalité et maladies auto-immunes semblent assez bien établies si l'on fait une méta-analyse des études cliniques ou de cohortes réalisées selon des critères relativement rigoureux. Les plus nombreuses concernent la polyarthrite rhumatoïde où la plupart des études de cohortes, et des études chez des jumelles atteintes ou non par la maladie, ont établi une relation entre la survenue d'événements stressants dans les mois précédant la maladie, et où l'évolution de la maladie apparaît liée au moins partiellement à l'environnement psychosocial et à l'attitude vis-à-vis de la maladie [4, 19, 51]. Des observations similaires ont été faites dans la maladie de Basedow, le diabète auto-immun et la sclérose en plaques [4, 19, 21]. Nous avons montré qu'il existait une relation entre certains traits de personnalité (hyperconformisme, extrême gentillesse) et l'existence d'une maladie auto-immune [20] ; ces mêmes traits comportementaux ont été retrouvés dans une cohorte de plus de cent malades lupiques (M.S. Bourguelle, thèse de médecine, Besançon, 1991. Données non publiées). Une relation directe entre l'évolution de la maladie, le stress et des paramètres immunologiques comme la concentration sérique du récepteur pour l'IL-2, a pu être récemment montrée dans la polyarthrite rhumatoïde [55, 56]. L'influence endocrinienne la plus étudiée concerne la prolactine : plusieurs études ont rapporté une association entre les taux de prolactine et la présence dans le sérum d'anticorps antinoyaux ou anti-ADN natifs, et/ou la survenue et la sévérité d'un lupus [57], et l'amélioration du lupus après l'ablation d'un adénome à prolactine concomitant [58]. Des données moléculaires intéressantes permettent aujourd'hui de mieux comprendre le rôle de la prolactine (présence de récepteurs de la prolactine sur les cellules immunocompétentes, mise en jeu de systèmes de signaux de transduction analogues à ceux induits par les cytokines, par exemple).

Les maladies cutanées sont certainement au cœur des interactions entre système nerveux, système immunitaire et stress. Nous avons précédemment évoqué les affections cutanées virales, et principalement l'herpès [1, 14, 44, 59], qui ont fait l'objet des études les plus nombreuses. Plus récemment, l'attention des chercheurs s'est portée vers les maladies cutanées inflammatoires non infectieuses, comme le psoriasis,



**Figure 1.** Relations entre le système neuroendocrinien, le système sympathique et le système immunitaire. Le stress, les stimulus cognitifs par le biais de l'hippocampe et le rythme circadien modulent simultanément le fonctionnement des systèmes endocrinien et sympathique. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien conduit à une synthèse de corticoïdes, et la stimulation du locus coeruleus conduit à l'activation du système nerveux sympathique avec la production de catécholamines. Ces axes sont également activés par les stimulus agissant sur le système immunitaire avec la synthèse de cytokines qui modulent la libération du CRH. Le CRH stimule le système nerveux sympathique qui, lui-même, active l'hypothalamus.

où une modulation des lésions paraît dépendre des neuropeptides [60]. Les processus impliqués dans la cicatrisation normale et pathologique ont également fait l'objet d'études, et une relation avec le stress a pu être démontrée [61].

## UN ESSAI DE MODÉLISATION

### Les mécanismes neuro-endocrinocytokiniques liant psychisme et immunité

Les réponses immédiates au stress aigu sont médiées par le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien (figure 1). L'intervention des médiateurs de ces différentes voies dans les modifications observées de l'immunité est actuellement bien établie [3, 24]. Des zones cérébrales particulières de réception et d'envoi des informations concernant les réponses immunes ont pu être individualisées; les cytokines périphériques parviennent au cerveau par l'intermédiaire des régions où la barrière hémato-encéphalique est faible. Elles sont également capables d'activer des fibres afférentes du X, comme cela a été

démonstré pour les manifestations centrales associées aux endotoxines: fièvre, somnolence, troubles du comportement, en relation avec l'IL-1 (figure 2), le TNF, et l'IL-6 [24, 25, 43, 62]. Par ailleurs, la plupart des peptides, initialement uniquement localisés dans le cerveau, sont présents dans les cellules de l'immunité; des récepteurs membranaires ou cellulaires aux divers neuromédiateurs sont présents dans toutes les cellules participant à l'immunité; à l'inverse, de nombreux types de cellules cérébrales, cellules gliales, corps cellulaires et prolongements neuronaux, ont des récepteurs pour les médiateurs de l'immunité, cytokines, chimiokines, composés du complément, et peuvent synthétiser et exprimer ces médiateurs [24, 25, 63].

Vis-à-vis d'un stimulus menaçant, on oppose classiquement un mode de réponse «actif», traduit par le combat ou la fuite, à médiation adrénergique, à un mode de réponse «passif», traduit par la paralysie et la dépression, à médiation hypophyso-corticosurrénalienne: c'est le classique *fight or flight* (figure 3) [64]. Le premier mode de réponse, reproduit par des injections de catécholamines, chez l'animal et chez

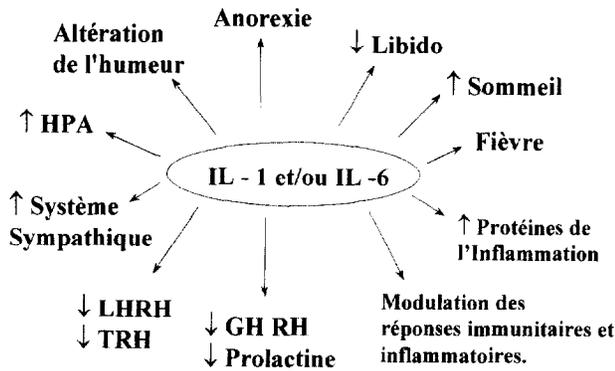


Figure 2. Actions de l'IL-1 et/ou de l'IL-6 sur le système neuro-endocrinien.

l'homme, a comme conséquences immunitaires une élévation du nombre des lymphocytes T-CD8, une diminution de la prolifération des cellules mononucléées circulantes et une augmentation de certaines réactions en périphérie, comme l'hypersensibilité retardée cutanée. Ces effets semblent largement dus à une modification des trafics cellulaires [24, 26, 27, 31]. Les effets immunologiques de la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien sont partiellement ceux, bien connus, des corticostéroïdes, inhibiteurs puissants de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, de l'activité cytotoxique des macrophages, des premières étapes de présentation de l'antigène et de l'activation des lymphocytes T et de la phase effectrice des réactions d'immunité cellulaire [25]. Dans la cascade d'événements en réponse à un agent stressant, la CRH, qui déclenche la sécrétion d'ACTH qui, elle-même, induit la sécrétion des corticostéroïdes, apparaît comme un intégrateur majeur des réactions au stress, y compris de leurs conséquences sur l'immunité. Le rôle propre de la CRH a été plus récemment individualisé ; il est en relation avec la stimulation de la production d'IL-1, et interagit avec le système vasopressine-angiotensine, avec des conséquences immunitaires qui semblent s'opposer en cas de stress aigu et de stress chronique [4, 24, 25, 36]. La prolactine est un facteur de croissance pour les lymphocytes, ainsi qu'un facteur permissif de leur activation ; l'inhibition de la sécrétion de prolactine entraîne une atrophie thymique [42, 57]. Les neuropeptides interviennent également dans les communications bidirectionnelles entre système nerveux central et système immunitaire : substance P, endorphines, metenképhaline, neurotensine sont globalement immunostimulantes, VIP et somatostatine étant globalement immunosuppresseurs [24, 25]. Enfin, le monoxyde d'azote joue un rôle d'intermédiaire entre plusieurs des

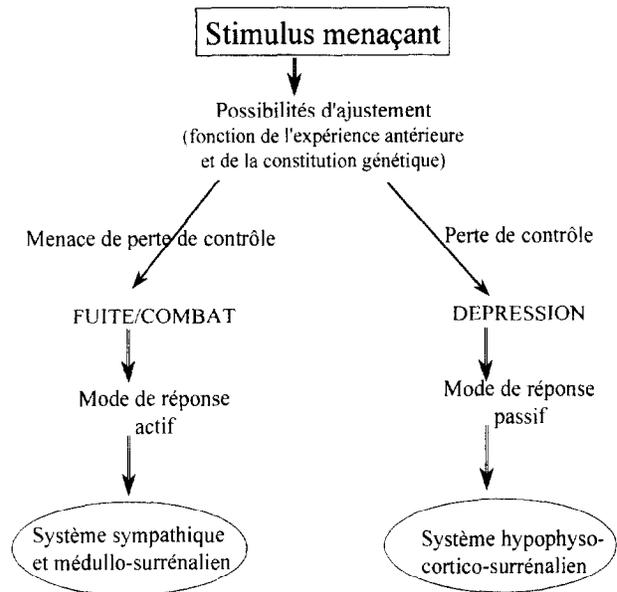


Figure 3. Orientation des réponses neuroendocriniennes à l'agression. Face à une agression, les réactions de l'individu sont fonction de ses possibilités d'ajustement, elles-mêmes dépendantes de ses expériences antérieures et de sa constitution génétique. Dans le stress psychosocial, la mémoire de l'inefficacité de l'action a un rôle prédominant et la réponse privilégie l'axe hypophyso-cortico-surrénalien avec un mode de réponse dépressif. Dans les situations de stress aigu, la réponse fait appel au tronc cérébral, privilégiant la voie adrénergique, avec un mode de réponse actif privilégiant la synthèse des catécholamines, d'après Dantzer et Kelley [64].

partenaires de la réponse au stress, ayant des conséquences sur l'immunité : IL-1, CRH, LHRH, GM-CSF, GABA... [24, 65]

**Le modèle « S→I→M »**

Toutes les études qui s'attachent à définir les liens entre psychisme et maladies en relation avec l'immunité reposent implicitement sur un modèle du type « stress→immunité→maladie » [1]. À partir de ce modèle, il est possible de définir les bases permettant d'évaluer les études existantes, de poser les « bonnes » questions à propos du domaine encore controversé de la psycho-immunologie, et de mettre au point les études de l'avenir susceptibles d'y répondre. De fait, le modèle comporte des sous-éléments, et pourrait s'énoncer de la manière suivante : agent stressant → stress → réaction au stress → modifications immunitaires → santé/maladie.

On constate à cet énoncé que quelques définitions sont indispensables ; le modèle fait en particulier immédiatement apparaître la notion de réaction au stress, distincte de l'agent stressant, alors que la

confusion est souvent présente sous le vocable générique de « stress », qui en français comme en anglais peut recouvrir les deux notions... Par ailleurs, une relecture des études expérimentales mais surtout cliniques, dont certaines ont été citées dans les paragraphes précédents, montre, à la lumière de ce modèle, que très peu d'études ont réellement envisagé tous les différents composants du modèle. Presque toutes se sont attachées à deux d'entre eux seulement, et seule la compilation des différentes études permet de tirer des conclusions qui ont l'apparence de la cohérence... Le modèle, dans son apparente simplicité, a donc le mérite de souligner la nécessaire rigueur conceptuelle et méthodologique qui devrait présider aux études psycho-immunologiques.

## LES QUESTIONS

### Problèmes conceptuels

La prise en compte différentielle de l'événement (ou agent) stressant et de la réaction au stress est certainement essentielle si l'on veut progresser dans la connaissance de leurs conséquences pour la santé de l'individu. D'une part, différents événements/agents stressants peuvent avoir des conséquences différentes sur les réponses immunitaires. Les événements de la vie sont loin d'avoir les mêmes conséquences sur tous les individus, et les études qui individualisaient les deux aspects ont bien montré que les conséquences sur les fonctions immunitaires et/ou la maladie pouvaient être profondément différentes, voire même opposées selon la réaction de l'individu (*distress* des Anglo-Saxons) et son niveau d'ajustement au stress (*coping*) [1, 66]. Ce niveau d'ajustement au stress est pour une part génétiquement déterminé ; mais il est pour une grande part également acquis (sous l'influence de l'environnement psychosocial, et ce dès la vie fœtale) ; un certain nombre d'études expérimentales chez les primates a montré qu'il était également « éduicable », modifiable par des interventions comportementales, par exemple, ou par une modification volontaire de l'environnement affectif et social [7]. Au plan immunologique également, des facteurs de réactivité individuelle susceptibles de modifier les réponses observées après une exposition au stress ne doivent pas non plus être négligés : on a ainsi montré que, sous l'influence du stress, des modifications de l'activité cytotoxique des macrophages vis-à-vis des mycobactéries n'étaient observées que chez des souris génétiquement susceptibles à l'infection par les mycobactéries, susceptibilité dont la nature génétique, portant sur le niveau d'activation macrophagique, a été bien démontrée [25]. Le fonctionnement du système immunitaire, bien que dépen-

dant largement de conditions génétiques, est cependant capable lui aussi d'ajustement, en fonction des expériences antigéniques, en particulier infectieuses, au cours de la vie et surtout de la petite enfance. Ainsi le profil cytokinique d'un individu donné, Th1, tourné vers les réponses positives, inflammatoires, agressives, ou Th2, plus tourné vers les réponses de tolérance, anti-inflammatoires, semble être à la fois un caractère génétique, partiellement lié au complexe majeur d'histocompatibilité, et un caractère acquis sous l'influence des colonisations bactériennes intestinales et des infections virales ou parasitaires localisées ou générales [67]. Étant donné la place des cytokines dans l'ensemble des communications psycho-neuroendocrino-immunitaires, on ne peut certes pas négliger cet élément de connaissance relativement récente. Cette constatation amène à soulever un problème conceptuel majeur qui touche justement à l'ambiguïté de la notion de réponse immunitaire. De quoi parle-t-on quand on parle de réponse immunitaire ? Il faudrait tout d'abord éviter le singulier généralisateur, l'arbre qui cache la forêt, pour parler de réponses immunitaires. En effet, le type de réponse étudié est important pour l'interprétation des résultats et de leurs conséquences pathologiques éventuelles ; une meilleure compréhension de l'équilibre cytokinique permet actuellement de donner une interprétation bien différente de la baisse des IgG1 et de celle des IgG4, par exemple, alors que toutes deux peuvent entraîner une baisse des IgG. Une nouvelle conception de la notion même de « réponse » immunitaire, qui fait appel à la notion de « danger » encouru par l'organisme plus qu'à celle de rejet d'un « étranger » qui prévalait encore il y a peu, est en train d'émerger et devrait désormais être prise en compte quand on se préoccupe des effets du stress [68].

L'interprétation des résultats n'est pas à l'abri d'a priori, d'inférences et d'autres difficultés liées à la nature même de ce champ d'investigation. Se pose en particulier le problème de la « signification » biologique d'une différence calculée comme « significative ». Les anomalies de fonctionnement d'une cellule ou les modifications d'un médiateur neurologique ou hormonal, et plus encore d'une réaction immunologique forcément complexe, peuvent être la résultante d'anomalies non repérées d'autres cellules ou de médiateurs dans une cascade d'événements [1]. Les études cliniques, à cause de leurs contraintes méthodologiques propres, mesurent en général un effet net, qu'il faudrait bien se garder d'attribuer à la seule anomalie mesurée dans l'étude ; association n'est pas relation, même si les bases expérimentales vont dans ce sens ! Par ailleurs, anomalie statistique n'est pas synonyme d'anomalie biologique : l'intervalle de « normalité » en neuropsychologie comme en immu-

nologie est très large, et même une position extrême dans la courbe de Gauss n'est pas synonyme d'anomalie fonctionnelle, susceptible de conséquences pathologiques, même mineures [24]. Ainsi en est-il des conséquences infectieuses mineures pour ne pas dire inexistantes de déficits pourtant marqués de l'immunité humorale, appréciés par le taux des immunoglobulines circulantes, ou de déficits de l'immunité cellulaire, appréciés par la baisse des lymphocytes T-CD4. À l'inverse, un résultat globalement normal peut dissimuler une altération significative – et « signifiante » –, une concentration effondrée d'IgG2 ou d'IgG4, en dépit d'un taux normal d'IgG totales, par exemple.

### Problèmes méthodologiques

De nombreux problèmes méthodologiques sont à la base des problèmes d'interprétation des résultats des différentes études, et sont cruciaux dans la mise au point de protocoles. Si on suit le modèle  $S \rightarrow I \rightarrow M$ , les premiers concernent divers aspects de l'événement stressant lui-même : le type d'événement (ou d'agent) semble être un paramètre important, tant dans sa nature (individuel versus social), que dans son intensité (qui doit être suffisante, ou du moins appropriée aux types de conséquences recherchées), que dans sa durée (aigu versus chronique) [1, 24] ; une habitude au stress semble intervenir assez rapidement, quant aux modifications neuroendocrinologiques apparentes, alors qu'un nouvel état d'équilibre immunitaire se met en place, qui peut être semblable ou différent de celui induit par un stress aigu [7, 22]. La réaction au stress doit impérativement faire l'objet d'une évaluation : même des événements aux conséquences jugées globalement homogènes (comme le deuil d'un proche) sont susceptibles d'avoir des conséquences individuelles variables. La notion de temps, entre l'événement stressant et la réaction au stress, devrait être également prise en compte ; un stress aigu peut induire une réaction non appropriée prolongée, et des conséquences immunitaires à long terme, comme cela a été montré après le deuil d'un conjoint [69, 70].

Des facteurs de confusion qui font partie de la réaction au stress, mais qui peuvent induire en erreur dans l'interprétation des résultats, doivent être notés et faire partie de l'analyse dans les études chez l'homme : ainsi l'alcoolisme, les modifications de régime nutritionnel et d'activité physique, le tabac, les modifications du sommeil (et les médicaments qui lui sont associés) peuvent être en soi des facteurs d'altérations immunologiques, susceptibles d'interférer, à l'insu de l'expérimentateur, s'ils sont négligés [1, 66]. Les interférences hormonales sexuelles devraient logiquement être prises en compte quand on se réfère aux

multiples interactions hypothalamohypophysaires des différents composants endocriniens, et à la prédominance féminine des maladies auto-immunes. L'âge, enfin, est un paramètre qui a souvent été négligé, or il semble bien que les effets de l'âge et du stress puissent selon les cas s'ajouter ou s'opposer [71] ; nous avons pu observer des différences notables dans l'effet d'un stress auditif sur les fonctions macrophagiques de souris âgées, comparées à des souris plus jeunes, susceptibles d'avoir des conséquences à la fois sur la sensibilité aux infections pulmonaires et sur l'accélération des processus de vieillissement [11].

Des considérations éthiques limitent le nombre et le type d'investigations possibles dans les études chez l'homme, d'autant que pour obtenir des résultats réellement informatifs sur les mécanismes, les modifications neuroendocriniennes et immunologiques devraient être étudiées simultanément... Cela ne devrait cependant pas empêcher de choisir judicieusement les paramètres étudiés, non en fonction de leur accessibilité ou de leur coût, mais en tenant compte de leur valeur explicative, et/ou de leurs conséquences thérapeutiques éventuelles. En effet, même si chez l'homme la plupart des travaux doivent se contenter d'étudier le sang circulant, la localisation des cellules étudiées ne semble pas anodine et les conséquences d'un même stress sur des cellules recueillies en des sites différents peuvent être différentes, comme nous avons pu l'observer en étudiant les macrophages péritonéaux et pulmonaires chez la souris [11]. Enfin, la date et l'heure des examens peuvent influencer les résultats et devraient être choisies en fonction du protocole général et des rythmes circadiens connus des paramètres étudiés, particulièrement importants dans ce domaine [1, 70].

### Application au traitement des maladies

Même si l'on peut déplorer que toutes les études psycho-immunologiques n'aient pas suivi une méthodologie d'une rigueur exemplaire, force est de constater que l'on dispose actuellement des bases scientifiques expérimentales et cliniques qui transforment désormais toute contestation de la réalité des relations entre psychisme et immunité, et entre psychisme et maladies en relation avec l'immunité, en un combat d'arrière-garde un peu passé de mode. Cependant, il faut bien reconnaître aussi que les connaissances accumulées ont eu peu de conséquences thérapeutiques, du moins validées par des études contrôlées ayant fait l'objet de publications sérieuses. Diverses interventions psychothérapeutiques (relaxation, hypnose, conditionnement, thérapie de groupe) ont montré une efficacité sur les altérations immunologiques associées à un stress aigu [72] ; une « psycho-immuno-

modulation » de réactions d'hypersensibilité retardée cutanée a même été possible [73]. Quelques études ont analysé les effets de traitements comportementaux sur les conséquences immunodépessives d'un stress chronique important : leurs résultats sont particulièrement encourageants [2, 72]. Un programme de gestion du stress et de relaxation, proposé à des patients infectés par le VIH et asymptomatiques, s'est révélé « actif » sur l'évolution des lymphocytes T-CD4 et sur la diminution des épisodes de récurrence d'herpès [45]. La plupart des essais d'intervention psychosociale ont porté sur des groupes de sujet atteints de cancer (mélanome malin, hémopathies malignes, cancer du sein) avec des résultats positifs, à court et long terme, sur les récurrences et sur la survie [72]. Cependant, deux études comportant des malades à un stade avancé de cancers divers ne montraient pas de résultat significatif du conseil psychosocial sur d'autres paramètres que la qualité de vie, et l'une d'elle, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1985, avait donné lieu à un éditorial qui en prenait argument pour contester la psycho-immunologie en général [72, 74]...

Quelques études seulement, souffrant souvent de faiblesses méthodologiques, du fait de la mauvaise définition des patients inclus et de paramètres d'évaluation contestables, ont porté sur des groupes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de diabète, d'asthme, de dermatite atopique : elles devraient être complétées par de nouveaux essais méthodologiquement bien menés [72]. La mieux conduite et la plus démonstrative concerne la polyarthrite rhumatoïde [75] : 141 patients ont été assignés, par tirage au sort, à trois groupes qui bénéficiaient ou non d'une intervention de prise en charge du stress, sous forme de dix séances hebdomadaires encadrées par des psychologues formés dans ce domaine ; un groupe bénéficiait seulement d'un programme d'information sur leur maladie. Une amélioration significativement plus importante de plusieurs paramètres d'évaluation de la maladie, persistant 15 mois après le début de l'étude, a pu être observée dans le groupe qui avait bénéficié du programme de prise en charge du stress.

Même si certains médecins prescrivent, quand ils sont convaincus de l'importance du psychisme sur l'évolution de la maladie, un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur comme adjuvant à la prise en charge d'un lupus, d'une maladie de Gougerot-Sjögren ou d'une polyarthrite rhumatoïde, les validations scientifiques d'une telle attitude se font attendre. Il est très difficile de trouver dans la littérature médicale mention d'études utilisant une « psychomodulation » médicamenteuse dans la prise en charge des maladies liées à l'immunité. Les utilisations de médicaments antidépresseurs ou anxiolytiques dans la polyarthrite

rhumatoïde, par exemple, avaient toujours pour but de traiter une dépression patente, ou de servir d'adjuvant au traitement antalgique, et non de moduler la réponse immunitaire anormale, à l'origine de l'affection [76, 77]. Ce type d'étude devrait être entrepris, en respectant les règles de rigueur précédemment rappelées pour les études à visée explicatives, et leurs résultats seraient en quelque sorte la « preuve thérapeutique », la réponse aux questions que pose encore le « modèle psycho-immunologique ».

## CONCLUSION

L'humanité est depuis longtemps persuadée d'une relation entre émotions et maladies... On a simplement changé de terminologie, et les « humeurs » de Galien et d'Hippocrate sont devenues cytokines, neuropeptides, hormones, et circuits neuronaux ! Les nouvelles technologies et l'application systématique de méthodologies validées et d'observations dépassionnées ont permis de donner quelques réponses à des questions qui sous-tendent notre compréhension de la survenue, de l'évolution et du caractère individuel de la présentation des maladies infectieuses, inflammatoires et tumorales. Ce domaine de la recherche a connu une progression exponentielle au cours de 15 dernières années, et de nouveaux progrès doivent être faits, en particulier pour tenir compte des nombreux écueils et chausse-trappes qui empêchent la plupart des études cliniques dans ce domaine d'aboutir à des conclusions non ambiguës, et pour mettre au point de véritables protocoles de recherche thérapeutique. En comprenant mieux les nombreuses variables environnementales et moléculaires qui régulent les interactions entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire, nous devrions pouvoir moduler ces systèmes pour intervenir dans ces maladies complexes, que ce soit par l'intermédiaire de médicaments, en relation avec les mécanismes décrits, ou par des approches sociales et comportementales.

## RÉFÉRENCES

- 1 Keller SE, Shiflett SC, Schleifer SJ, Bartlett JA. Stress, immunity, and health. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 217-44.
- 2 Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and health consequences: data and shared mechanisms. *Psychosomat Med* 1995 ; 57 : 269-74.
- 3 Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995 ; 345 : 99-103.
- 4 Whitacre CC, Cummings SO, Griffin AC. The effects of stress on autoimmune disease. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 77-100.

- 5 Ishigami T. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberculosis* 1919 ; 2 : 470-84.
- 6 Blalock JE, Smith EM. The immune system, our mobile brain? *Immunol Today* 1985 ; 6 : 115-7.
- 7 Laudenslager ML, Fleshner M. Stress and immunity: of mice, monkeys, models, and mechanisms. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 161-81.
- 8 Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 1993 ; 44 : 53-85.
- 9 Moynihan JA, Brenner GJ, Koota D, Breneman S, Cohen N, Ader R. The effects of handling on immune function, spleen cell number, and lymphocyte subpopulation. *Life Sci* 1990 ; 46 : 1937-44.
- 10 Spohner V, de Wazières B, Nicod L, Harraga S, Robert JF, Seillès E. Auditory stress induces changes in membrane functions of peritoneal macrophages. *Scand J Immunol* 1996 ; 44 : 643-7.
- 11 de Wazières B, Spohner V, Harraga S, Laplante F, Corallo F, Bloy C, et al. Alteration in the production of free oxygen radicals and proinflammatory cytokines by peritoneal and alveolar macrophages in old mice and immunomodulatory effect of RU 41740 administration. Part I: effect of short and repetitive noise stress. *Immunopharmacol* 1998 ; 39 : 51-9.
- 12 Cocks R, Moynihan JA, Cohen N, Grotta LJ, Ader R. Exposure to conspecific alarm chemosignals alters immune function in BALB/c mice. *Brain Behav Immun* 1993 ; 7 : 36-46.
- 13 Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomat Med* 1993 ; 55 : 364-79.
- 14 Cohen S. Psychosocial influences on immunity and infectious disease in humans. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 301-19.
- 15 Glaser R, Rice J, Sheridan J, Fertel R, Stout J, Speicher C, et al. Stress-related immune suppression: health implications. *Brain Behav Immun* 1987 ; 1 : 7-20.
- 16 Dorian BJ, Garfinkel PE, Keystone EC, Gorzinczi R, Darby P. Stress, immunity and illness. *Psychosomat Med* 1986 ; 48 : 304-5.
- 17 Mackinnon LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1997 ; 18 Suppl 1 : S62-8.
- 18 Kiecolt-Glaser JK, Dura JR, Speicher CE, Trask OJ, Glaser R. Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosomat Med* 1991 ; 53 : 345-462.
- 19 Köhler T. Stress and rheumatoid arthritis: a survey of the empirical evidence in human and animal studies. *J Psychosomat Res* 1985 ; 29 : 655-83.
- 20 Dupond JL, Humbert P, Taillard P, de Wazières B, Vuitton DA. Relation entre maladies auto-immunes et traits de personnalité chez la femme. *Presse Méd* 1990 ; 19 : 2019-22.
- 21 Homo-Delarche F, Fitzpatrick F, Christeff N, Nunez EA, Bach JF, Dardenne M. Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991 ; 40 : 619-37.
- 22 Moynihan JA, Brenner GJ, Cocks R, Karp JD, Breneman SM, Dopp JM, et al. Stress-induced modulation of immune function in mice. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 1-22.
- 23 Sheridan JF, Dobbs CM, Brown D, Zwilling B. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. *Clin Microbiol Rev* 1994 ; 7 : 200-12.
- 24 Rabin BS, Kusnecov A, Shurin M, Zhou D, Rasnick S. Mechanistic aspects of stressor-induced immune alteration. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 23-51.
- 25 Zwilling BS. Neuroimmunomodulation of macrophage function. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 53-76.
- 26 Lyte M, Ernst S, Driemeyer J, Baissa B. Strain specific enhancement of splenic T cell mitogenesis and macrophage phagocytosis following peripheral axotomy. *J Neuroimmunol* 1991 ; 31 : 1-8.
- 27 Koff WC, Dunegan MA. Modulation of macrophage mediated tumoricidal activity by neuropeptides and neurohormones. *J Immunol* 1985 ; 135 : 350-4.
- 28 Manuck SB, Cohen S, Rabin BS, Muldoon MF, Bachen EA. Individual differences in cellular immune response to stress. *Psychol Sci* 1991 ; 2 : 1-5.
- 29 Naliboff BD, Benton D, Solomon GF, Morley JE, Fahey JL, Bloom ET, et al. Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosomat Med* 1991 ; 53 : 121-32.
- 30 Schedlowski M, Jacobs R, Stratmann G, Richter S, Hadicke A, Tewes U, et al. Changes in natural killer cells during acute psychological stress. *J Clin Immunol* 1993 ; 13 : 119-26.
- 31 Crary B, Borysenko M, Sutherland DC, Kutz I, Borysenko JZ, Benson H. Decrease in mitogen responsiveness of mononuclear cells from peripheral blood after epinephrine administration in humans. *J Immunol* 1983 ; 130 : 694-7.
- 32 Van Tits LHJ, Graafsma SJ. Stress influences CD4+ lymphocyte counts. *Immunol Lett* 1991 ; 30 : 141-2.
- 33 Benschop RJ, Oosteven FG, Heijnen CJ, Balliux RE.  $\beta_2$ -adrenergic stimulation causes detachment of natural killer cells from cultured endothelium. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 3242-7.
- 34 Van Tits LHJ, Michel MC, Grosse-Wilde H, Happel M, Eigler FW, Soliman A, et al. Catecholamines increase lymphocyte beta-2-adrenergic receptors via a beta-2-adrenergic, spleen dependent process. *Am J Physiol* 1990 ; 256 : E191-202.
- 35 Dhabbar FS. Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 823 : 359-72.
- 36 Harbuz MS, Coude GL, Marti O, Lightman SL, Jessop DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 823 : 214-24.
- 37 Rogers MP, Fozdar M. Psychoneuroimmunology of autoimmune disorders. *Adv Neuroimmunol* 1996 ; 6 : 169-77.
- 38 Sternberg E, Hill J, Chrousos G, Kamilaris T, Listwak S, Gold P, et al. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 2374-8.
- 39 Sternberg E, Young W, Bernardini R, Calogero A, Chrousos G, Gold P, et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 4771-5.
- 40 Poliak S, Mor F, Conlon P, Wong T, Ling N, Rivier J, et al. Stress and immunity: the neuropeptides corticotropin releasing factor and urocortin suppress encephalomyelitis via effects on both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune system. *J Immunol* 1997 ; 158 : 5751-6.
- 41 Haour F, Jafarian-Tehrani M, Gabellec MM, Crumeyrolle-Arias M, Hu Y, Wick G, et al. Interleukin-1-receptor defect in autoimmune NZB mouse brain. *Ann N Y Acad Sci* 1998 ; 840 : 755-61.
- 42 Mc Murray RW. Prolactin and systemic Lupus Erythematosus. *Ann Méd Interne (Paris)* 1996 ; 147 : 253-8.
- 43 Dantzer R, Bluthé RM, Layé S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW. Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1998 ; 840 : 586-90.
- 44 Kemeny ME, Cohen S, Zegans LS, Conant MA. Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence. *Psychosomat Med* 1989 ; 51 : 195-208.
- 45 Kemeny ME. Stressful events, psychological responses, and

- progression of HIV infection. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 245-300.
- 46 Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 606-12.
  - 47 Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Negative life events, perceived stress, negative affect, and susceptibility to the common cold. *J Pers Soc Psychol* 1993 ; 64 : 131-40.
  - 48 Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenon B, Bernstein RM, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993 ; 35 : 411-6.
  - 49 Moore PM. Neuropsychiatric systemic Lupus Erythematosus. Stress, stroke, and seizures. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 823 : 1-17.
  - 50 Hochberg MC, Sutton JD. Physical disability and psychosocial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 959-64.
  - 51 Wright GE, Parker JC, Smarr KL, Johnson JC, Hewett JE, Walker SE. Age, depressive symptoms and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 298-305.
  - 52 Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1035-40.
  - 53 Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, Tulen JH, Van der Meiracker AH, Boomsma F, et al. Fatigue in primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998 ; 57 : 291-5.
  - 54 Anderson JL. The immune system in major depression. *Adv Neuroimmunol* 1996 ; 6 : 119-29.
  - 55 Rubin LA, Hawker GA. Stress and the immune system: preliminary observations in rheumatoid arthritis using an in vivo marker of immune activity. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 204-7.
  - 56 Harrington L, Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Zautra A, et al. Temporal covariation of soluble interleukin-2 receptor levels, daily stress, and disease activity. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 199-203.
  - 57 Walker SE, McMurray RW, Hourl JM, Allen SH, Keisler D, Sharp GL, et al. Effect of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1998 ; 840 : 762-72.
  - 58 Funachi M, Ikoma S, Enomoto H, Sugiyama M, Ohno M, Hamada K, et al. Prolactin modulates the disease activity of systemic lupus erythematosus accompanied by prolactinoma. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 479-82.
  - 59 Bonneau RH. Experimental approaches to identify mechanisms of stress-induced modulation of immunity to Herpes simplex virus infection. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 125-60.
  - 60 Raychaudhuri SP, Farber EM. Neuropeptides and neurogenic inflammation in psoriasis. *Int J Dermatol* (à paraître).
  - 61 Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995 ; 346 : 1194-6.
  - 62 Konsman JP, Cartmell T. Neural pathways from the immune system to the brain. *Eur Cytokine Netw* 1997 ; 8 : 221-223.
  - 63 Panerai AE, Sacerdote P.  $\beta$ -endorphin in the immune system: a role at last? *Immunol Today* 1997 ; 18 : 317-9.
  - 64 Dantzer R, Kelley KW. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci* 1989 ; 44 : 1995-2008.
  - 65 Mc Cann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Rettori V. Role of nitric oxide in the neuroendocrine responses to cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 1998 ; 840 : 174-84.
  - 66 Hall NRS, Anderson JA, O'Grady MP. Stress and immunity in humans: modifying variables. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 183-215.
  - 67 Holt PG. Infections and the development of allergy. *Toxicol Lett* 1996 ; 86 : 205-10.
  - 68 Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994 ; 12 : 991-1045.
  - 69 Schleifer SJ, Keller SE, Scott BJ, Cottrol C, Valente TJ. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA* 1983 ; 250 : 374-7.
  - 70 Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Methodologic issues in behavioral immunology research with humans. *Brain Behav Immun* 1988 ; 2 : 67-78.
  - 71 Solomon GF, Benton D. Psychoneuroimmunologic aspects of aging. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 341-63.
  - 72 Fawzy FI, Fawzy NW. Psychoeducational interventions and health outcomes. In: Glaser R, Kiecolt-Glaser J, eds. *Handbook of human stress and immunity*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 365-402.
  - 73 Zachariae R, Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Modulation of type I immediate and type IV delayed immunoreactivity using direct suggestion and guided imagery during hypnosis. *Allergy* 1989 ; 44 : 537-42.
  - 74 Cassileth BR, Lusk EJ, Miller DS, Brown LL, Miller C. Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease? *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1551-955.
  - 75 Parker JC, Smarr KL, Buckelew SP, Stucky-Ropp RC, Hewett JE, Johnson JC, et al. Effects of stress management on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1807-18.
  - 76 Frank RG, Kashani JH, Parker JC, Beck NC, Brownlee-Duffeck M, Elliott TR, et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 1632-8.
  - 77 Hardo PG, Kennedy TD. Night sedation and arthritic disease. *J R Soc Med* 1991 ; 84 : 73-5.