

Les inter-relations entre le système nerveux et le système immunitaire

par Robert Dantzer¹ et Emmanuelle E. Wollman²

¹ INRA-INSERM U394, Bordeaux

² CNRS, 2, rue Michel-Ange, 75914 Paris Cedex 16

Neurobiologie intégrative INRA-INSERM U394, rue Camille Saint-Saëns, 33077 Bordeaux Cedex, France.

Tél. : 05 57 57 37 25. – Fax : 05 56 98 90 29. – E-mail : robert.dantzer@bordeaux.inserm.fr

Reçu le 20 novembre 2002

RÉSUMÉ

L'idée que le système immunitaire puisse être modulé dans son fonctionnement par le cerveau est issue des théories du stress. Les développements récents de la psychoneuroimmunologie qui vise à l'étude des interactions entre le système nerveux et le système immunitaire ont révélé l'existence de tout un réseau de communications entre ces deux systèmes. Les organes lymphoïdes sont innervés par le système nerveux autonome. Les cellules du système immunitaire présentent à leur surface des récepteurs pour les neurotransmetteurs classiques et les neuropeptides. L'activation de ces récepteurs se traduit par des modifications fonctionnelles des cellules immunes, sous la forme de modifications de la prolifération, du chimiotactisme, de la différenciation ou de la fonction immune des cellules considérées. Au regard de cette circuiterie, il n'est pas étonnant que des lésions cérébrales ou l'exposition à des agressions se traduisent

par des altérations des réponses immunes. Ces altérations représentent en fait la contre-partie de la régulation du système immunitaire par le cerveau. Le système nerveux est effectivement capable de suivre l'activité du système immunitaire, par l'intermédiaire des cytokines inflammatoires libérées par les cellules de l'immunité innée et agissant sur le cerveau par l'intermédiaire des nerfs afférents. Les motifs immuns des agents pathogènes sont également capables d'agir sur le cerveau, au niveau des organes circumventriculaires. Dans les deux cas, le signal immun périphérique est relayé par la synthèse et la libération de cytokines inflammatoires dans le cerveau. Celles-ci diffusent à travers le parenchyme cérébral et, en agissant sur leurs cibles neuronales, organisent la composante centrale de la réponse de l'hôte à l'infection, marquée par la fièvre, une activation neuroendocrinienne et le développement du comportement de maladie.

SUMMARY Relationships between the brain and the immune system : a review

The concept that the brain can modulate activity the immune system stems from the theory of stress. Recent advances in the study of the inter-relationships between the central nervous system and the immune system have demonstrated a vast network of communication pathways between the two systems. Lymphoid organs are innervated by branches of the autonomic nervous system. Accessory immune cells and lymphocytes have membrane receptors for most neurotransmitters and neuropeptides. These receptors are functional, and their activation leads to changes in immune functions, including cell proliferation, chemotactism and specific immune responses. Brain lesions and stressors can induce a number of changes in the functioning of the immune system. All these changes are not necessarily mediated by the neuroendocrine system. They can also be dependent on autonomic nerve function. The communication pathways that link the brain to the immune system are normally activated by signals from the immune

system, and they serve to regulate immune responses. These signals originate from accessory immune cells such as monocytes and macrophages and they are represented mainly by proinflammatory cytokines. Proinflammatory cytokines produced at the periphery act on the brain via two major pathways : (1) a humoral pathway allowing pathogen specific molecular patterns to act on Toll-like receptors in those brain areas that are devoid of a functional blood-brain barrier, the so-called circumventricular areas ; (2) a neural pathway, represented by the afferent nerves that innervate the bodily site of infection and injury. In both cases, peripherally produced cytokines induce the expression of brain cytokines that are produced by resident macrophages and microglial cells. These locally produced cytokines diffuse throughout the brain parenchyma to act on target brain areas so as to organise the central components of the host response to infection (fever, neuroendocrine activation, and sickness behavior).

INTRODUCTION

Le système immunitaire a longtemps été considéré par les immunologistes comme un système auto-régulé. On savait que son fonctionnement pouvait être modifié par des facteurs d'environnement comme les événements de vie, mais ces influences étaient considérées comme des épiphénomènes. Ce n'est que depuis un peu plus d'une vingtaine d'années que le champ d'étude des inter-relations entre le système nerveux et le système immunitaire a véritablement pris forme pour constituer une discipline scientifique autonome, la psychoneuroimmunologie (Ader *et al.*, 2001). Celle-ci se situe à l'intersection de plusieurs disciplines, la psychologie, les neurosciences comportementales, la neuroendocrinologie et l'immunologie principalement. Grâce aux développements de cette discipline, il est maintenant possible de décrire les principales voies de communication qui unissent le système nerveux central aux organes lymphoïdes et de comprendre comment une réponse immune peut retentir sur le fonctionnement cérébral. Ces différents éléments renouvellent profondément notre conception des relations entre le fonctionnement mental et l'état de santé. L'objet du présent article est de présenter les principaux acquis de la psychoneuroimmunologie et leurs implications pour la psychosomatique.

LES INFLUENCES DU SYSTÈME NERVEUX SUR LES RÉPONSES IMMUNES

L'idée que le stress puisse altérer les réponses immunes et retentir par ce biais sur la sensibilité de l'organisme aux agents infectieux, voire aux processus tumoraux, n'est pas nouvelle. Les biologistes du stress avaient montré, dès les années 1950-1960, que l'exposition d'animaux de laboratoire à divers agents agresseurs, des chocs électriques douloureux par exemple, altère la résistance de l'hôte aux infections virales, bactériennes ou parasitaires, et que cet effet est accompagné de modifications des titres en anticorps circulants. Connaissant d'une part le rôle des glucocorticoïdes dans la réaction de stress et, d'autre part, la sensibilité du système immunitaire à ces hormones, le responsable était tout trouvé. Toutefois, l'examen attentif des données disponibles à l'époque montrait déjà quelques discordances car il n'était pas rare d'observer des effets paradoxaux du stress, les animaux stressés s'avérant parfois plus résistants au processus pathologique que les animaux non stressés. De plus, l'administration de glucocorticoïdes à des doses physiologiques, plutôt que pharmacologiques, n'avait que peu ou pas de conséquences sur les réponses immunes et l'évolution de divers processus pathologiques.

Grâce à la progression des connaissances dans le domaine des relations entre le système nerveux et le système immunitaire, ces travaux ont été repris dans une perspective moins phénoménologique dans les années 1980. Il faut dire que le contexte avait considérablement changé puisqu'on était passé de la vision d'un système immunitaire fonctionnant de façon autonome, tout en

étant soumis aux aléas du fonctionnement neuroendocrinien, à une conception plus intégrée, faisant du système immunitaire un ensemble régulé de façon extrinsèque par le système nerveux central. L'application au système immunitaire des mêmes techniques histologiques que celles qui avaient permis de mettre en évidence la localisation des neurotransmetteurs dans le cerveau, a révélé l'existence d'une innervation des organes lymphoïdes primaires (le thymus) et secondaires (la rate et les ganglions lymphatiques) par les branches orthosympathique et vraisemblablement parasymphatique du système nerveux autonome (Ader *et al.*, 2001). Cette innervation suit les vaisseaux sanguins et s'en sépare dans le parenchyme de l'organe pour atteindre, par de nombreuses ramifications, les zones de différenciation et de maturation des lymphocytes. Parallèlement, les techniques d'étude de la liaison de ligands radioactifs sur des préparations membranaires de cellules immunocompétentes ont permis de décrire, sur ces cellules, la présence de sites de liaison aux neurotransmetteurs et aux neuropeptides, semblables, dans leurs caractéristiques biochimiques, à ceux identifiés sur les neurones. Les immunocytes ont également des récepteurs intracytoplasmiques pour les médiateurs hormonaux, comme les hormones stéroïdes. Qu'ils soient membranaires ou intracytoplasmiques, ces sites de liaison apparaissent fonctionnels puisque l'addition d'agonistes ou d'antagonistes à des cultures d'immunocytes *in vitro* modifie l'activité de ces cellules et leurs capacités de prolifération. De la même façon, l'administration *in vivo* de substances interagissant avec ces médiateurs a des répercussions sur les réponses immunes.

Un exemple particulièrement illustratif est celui fourni par l'hormone de croissance. Cette hormone hypophysaire stimule la résistance de l'hôte aux agents infectieux, l'effet étant d'autant plus net que l'animal est déficient en cette hormone. Il a ainsi pu être montré que l'administration d'hormone de croissance est tout aussi efficace pour diminuer la sensibilité du Rat normal ou hypophysectomisé à l'administration de *Salmonella typhimurium* que l'administration d'antibiotiques de la classe des tétracyclines ou que la stimulation directe des cellules immunes par l'interféron- γ (Edwards *et al.*, 1991). Les neutrophiles sont une des cibles cellulaires privilégiées de l'hormone de croissance. L'activité oxydative des neutrophiles est augmentée par l'hormone de croissance et ses dérivés, et les courbes de stimulation sont comparables à celles de l'IFN-gamma (Fu *et al.*, 1992). Ces résultats montrent que l'hormone de croissance se comporte comme un facteur d'activation des granulocytes.

De la même façon, les neuropeptides contenus dans les fibres nerveuses sympathiques innervant les organes lymphoïdes peuvent modifier la balance existant normalement entre l'immunité cellulaire et l'immunité humorale, au travers de la proportion relative de lymphocytes T accessoires de type Th1 (impliqués dans l'immunité cellulaire) et de type Th2 (impliqués dans l'immunité tumorale) (Levite, 1998). Alors que les cellules Th1 produisent normalement de l'IFN-gamma et de l'interleukine-2 (IL-2), l'exposition au peptide apparenté au gène de la calcitonine (CGRP) ou au neuropeptide Y

(NPY) les fait sécréter de l'IL-4, la somatostatine et la substance P n'ayant le même effet qu'en présence de leur antigène. De la même façon, sur des cellules Th2 produisant normalement de l'IL-4 et de l'IL-10, l'addition de somatostatine et de CGRP entraîne la production d'IL-2 et d'IFN- γ , tandis que celle de NPY et de substance P entraîne la production d'IFN- γ . Ces résultats sont importants car ils laissent penser à une action possible du stress sur l'orientation des réponses immunes, par l'intermédiaire des neuropeptides contenus dans les fibres du système nerveux autonome.

L'influence du système nerveux autonome ne s'arrête pas là. Des expériences récentes montrent que les nerfs vagues qui innervent l'ensemble des viscères agissent comme un véritable frein sur l'immunité innée, en bloquant la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages, par l'intermédiaire de récepteurs de type nicotinique présents sur ces cellules et stimulés par l'acétyl-choline libérée par les terminaisons vagues (Borovikova *et al.*, 2000). Les conditions exactes de mise en jeu de ce système à l'état physiologique ne sont cependant pas connues.

Toutes ces données ont amené les chercheurs à proposer une conception du fonctionnement du système immunitaire quelque peu différente de celle des immunologistes travaillant en culture cellulaire. Si les monocytes baignent dans un micro-environnement dont la composition dépend du niveau d'activité du système nerveux autonome et du complexe hypothalamo-hypophysaire, leur activité fonctionnelle doit refléter les variations de composition de ce milieu en fonction de l'état de l'organisme. L'exemple le plus frappant de cette interaction entre système nerveux et système immunitaire est fourni par les résultats d'une expérience de lésion électrolytique de la zone tubéro-infundibulaire de l'hypothalamus chez la Souris. Cette lésion supprime définitivement l'activité cytotoxique des cellules NK chez la Souris, alors qu'une lésion du cortex cérébral ou l'acte chirurgical par lui-même n'a qu'un effet transitoire (Belluardo *et al.*, 1987). Cet effet est relativement spécifique, puisque les fonctions macrophagiques et lymphocytaires T et B ne sont pas affectées. Il est à mettre au compte d'une altération de la différenciation des cellules NK, puisqu'il est accompagné d'une réduction importante du nombre de gros lymphocytes granulaires. De plus, l'activité cytotoxique des NK peut être restaurée par l'acide poly-inosinique-polycytidylique (poly(I:C)), l'interféron et l'IL-2.

L'influence du cerveau sur les réponses immunes n'est pas limitée aux structures cérébrales classiquement impliquées dans les régulations neuroendocriniennes. À titre d'exemple, les lésions du cortex cérébral modifient le fonctionnement immunitaire et, qui plus est, les effets observés dépendent du côté de la lésion. L'ablation du cortex sensori-moteur entraîne une diminution de la réponse d'immunité cellulaire lorsque la lésion est effectuée à gauche et une augmentation quand la lésion est effectuée à droite (Renoux *et al.*, 1983). Ces effets surviennent en l'absence de modification nette des principales fonctions neuroendocriniennes. Ils reflètent l'exis-

tence d'une asymétrie spontanée dans la modulation exercée par le cerveau sur le système immunitaire, puisque les souris étiquetées comme « gauchères », en fonction de la patte utilisée pour attraper une boulette de nourriture, présentent des réponses d'immunité cellulaire plus élevées que les souris « droitières » (Neveu *et al.*, 1988).

En ce qui concerne les effets du stress sur l'immunité, on peut s'attendre à ce que le système immunitaire soit non seulement altéré dans son fonctionnement au cours du stress, mais également que les variations observées soient fonction des capacités d'ajustement plutôt que de la nature physique de l'agent agresseur. D'une façon générale, le contrôle comportemental, c'est-à-dire la possibilité qu'a le sujet de modifier par ses actions la probabilité de survenue des agressions, se traduit par une moindre activation physiologique, pourvu que l'effort nécessaire pour contrôler la situation ne soit pas trop important. Les effets du contrôle comportemental ont d'abord été mis en évidence sur la croissance et le rejet de cellules tumorales. L'exposition de rats à des chocs électriques douloureux non contrôlables 24 h après l'injection de cellules tumorales syngéniques entraîne un développement tumoral plus rapide et une mortalité plus importante que chez des rats exposés à des chocs électriques contrôlables, les animaux de ce dernier groupe ne différant pas des animaux témoins non exposés aux chocs électriques (Sklar et Ansman, 1979). La probabilité de rejet d'une tumeur non syngénique est également modifiée puisqu'elle est moins importante chez des rats exposés à des chocs électriques non contrôlables 24 h après l'implantation de la tumeur que chez des rats exposés à des chocs électriques contrôlables et des rats témoins (Visintainer *et al.*, 1982). Le contrôle comportemental atténue la diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK induite par des chocs électriques inévitables (Laudenslager *et al.*, 1983). Le même effet est observé sur la prolifération lymphocytaire en réponse à des mitogènes non spécifiques puisque celle-ci est réduite par l'exposition à des chocs électriques non contrôlables alors que les chocs contrôlables n'ont pas d'effet (Mormède *et al.*, 1988). On ne peut cependant dire pour autant que l'absence de contrôle comportemental conduit à une immunosuppression généralisée. Chez des rats immunisés avec des globules rouges de Mouton au cinquième jour de l'expérience et sacrifiés après 10 jours d'expérience, les titres en anticorps sont plus faibles chez les animaux exposés aux chocs électriques contrôlables, alors qu'ils sont inchangés chez les animaux exposés aux chocs électriques non contrôlables. Cette différence entre l'immunité cellulaire et l'immunité humorale est retrouvée dans d'autres situations de stress. Elle laisse penser à une altération de la balance Th1/Th2 sous l'effet du stress.

La capacité de prévoir les événements désagréables susceptibles de survenir a des effets comparables à ceux du contrôle comportemental. À titre d'exemple, des rats exposés à des chocs électriques précédés ou non d'un signal avertisseur pendant deux séances quotidiennes et sacrifiés à la fin de la deuxième séance présentent une moindre prolifération des splénocytes en réponse à un mitogène non spécifique par rapport à celle observée

chez des rats exposés aux chocs électriques signalés (Mormède *et al.*, 1988).

Le caractère quelque peu artificiel des agressions utilisées dans ces expériences peut amener à douter de la généralité des résultats obtenus. Toutefois, les travaux réalisés avec des agressions moins artificielles que des chocs électriques, par exemple l'exposition d'animaux à un stress social, révèlent des résultats comparables. Chez les sujets vivant en groupe, des relations sociales stables favorisent l'adaptation à une situation menaçante, alors que la rupture des relations sociales a souvent un effet négatif. Chez le Macaque, la séparation du groupe social est accompagnée d'une diminution de la prolifération lymphocytaire en réponse à des mitogènes non spécifiques et les mêmes effets sont observés chez la mère comme chez le jeune, après rupture de la relation entre la mère et son enfant. Chez le jeune singe-écureuil, la séparation maternelle et le changement de cage entraînent une diminution de la réponse d'immunité humorale contre un antigène viral, et cet effet est d'autant plus marqué que la réaction émotionnelle à la séparation, mesurée par l'agitation comportementale et les cris, est plus importante (Friedman *et al.*, 1991). Si on fournit des compagnons du même âge au jeune séparé de sa mère, la réponse d'immunité hormonale n'est pas altérée.

L'exposition à des odeurs provenant de congénères stressés a également des conséquences non négligeables sur les réponses immunes. Des souris exposées pendant 24 h à l'odeur de congénères stressés présentent une diminution de la production d'IL-2 par les splénocytes stimulés par un mitogène, une diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et une augmentation des titres en anticorps dirigés contre un antigène standardisé, par rapport aux animaux témoins sacrifiés dans leur cage d'origine ou exposés à l'appareillage (Cocke *et al.*, 1993).

L'exemple le plus élaboré de la sensibilité du système immunitaire aux facteurs psychologiques est le conditionnement des réponses immunes. Les expériences sur le conditionnement des réponses immunes utilisent habituellement l'administration d'un traitement immunomodulateur, la cyclosporine par exemple, comme stimulus inconditionnel, et l'ingestion d'un aliment ayant un goût particulier, par exemple une solution diluée de saccharine, comme stimulus conditionnel. Après un nombre suffisant d'associations, la présentation du stimulus conditionnel seul est censée évoquer l'image du traitement immunosuppresseur et accentuer ainsi l'immuno-dépression. De nombreux résultats obtenus dans différents contextes variant par le type de réponse immune étudiée, la nature du stimulus conditionnel et celle du stimulus inconditionnel confirment la survenue d'une immunodépression relative chez les animaux conditionnés mais pas chez les animaux témoins (Ader et Cohen, 1993). Compte tenu des modalités de tests, il n'est cependant pas toujours facile de différencier un vrai conditionnement de la réponse immune d'effets dus au stress et au malaise ressenti par les animaux au cours de la re-exposition à un signal associé à l'état de malaise initial provoqué par le stimulus immun étudié (Kelley *et al.*, 1984).

L'INFLUENCE DU STRESS SUR L'IMMUNITÉ CHEZ LE SUJET HUMAIN

De nombreux travaux réalisés sur le sujet humain confirment la sensibilité des réponses immunes aux événements de vie et aux états émotionnels. Ces travaux sont habituellement menés soit sur des individus normaux soumis à des agressions aiguës ou chroniques, sous la forme d'événements de vie ou d'agressions expérimentales dans les conditions contrôlées du laboratoire, soit chez des malades atteints de troubles psychiatriques ou somatiques. La variable dépendante est représentée par la sensibilité à divers processus pathologiques (infections respiratoires, cancer, SIDA par exemple), ou la réponse immune elle-même, mesurée habituellement à partir de la réactivité des globules blancs circulants. Les conséquences des événements de vie sur les défenses immunes sont modulées par les stratégies d'ajustement comme le montre une étude réalisée en Angleterre sur des employés de bureau (Cobb et Steptoe, 1996). Le pourcentage de troubles respiratoires d'origine infectieuse est plus élevé chez les personnes ayant été exposées au cours des douze derniers mois à de nombreux événements de vie, par rapport aux personnes exposées à un petit nombre d'événements de vie. Mais la différence n'est apparente que chez les sujets recourant à un style cognitif vigilant pour faire face aux problèmes auxquels ils sont confrontés. Chez des étudiants en première année de médecine, des chercheurs américains ont montré une diminution de la production d'interféron leucocytaire ainsi que du pourcentage de cellules tueuses naturelles et de leur activité cytotoxique, au cours de la période des examens (Kiecolt-Glaser *et al.*, 1986). Chez les veufs dont l'épouse est décédée à la suite d'un cancer, une diminution de la prolifération lymphocytaire en réponse à des mitogènes non spécifiques a été mise en évidence dans les semaines qui suivent la mort de la conjointe, par rapport aux valeurs observées avant le deuil (Schleifer *et al.*, 1983).

L'exposition aiguë à une situation difficile a des conséquences appréciables sur l'immunité. Le passage d'une épreuve de calcul mental durant 12 minutes est accompagné d'une libération de lymphocytes T cytotoxiques suppresseurs CD8 positifs et de cellules tueuses naturelles dans la circulation générale, avec une augmentation de l'activité cytotoxique de ces cellules, mais qui n'est apparente que chez les personnes les plus jeunes (Naliboff *et al.*, 1991). L'exposition pendant 30 minutes à des chocs électriques douloureux, accompagnés d'un bruit intense et survenant de façon intermittente et imprévisible, entraîne une diminution de la prolifération lymphocytaire en réponse à des mitogènes non spécifiques chez les sujets qui peuvent contrôler ces stimulations alors qu'elles n'ont pas d'effet chez les sujets qui ne peuvent les contrôler et qui réagissent pourtant à cette situation par des réactions de colère et de frustration (Weisse *et al.*, 1990). Les raisons de cette différence par rapport aux résultats observés chez l'animal ne sont pas connues.

L'idée qu'il puisse y avoir une relation à plus long terme entre les réponses émotionnelles et l'immunité,

peut être illustrée par un travail réalisé sur des étudiants et consistant à rechercher la relation entre la répression émotionnelle et les titres en anticorps contre le virus d'Epstein-Barr (Esterling et Rabin, 1987). Après avoir passé un questionnaire pour apprécier leur style émotionnel, les étudiants doivent décrire par écrit un épisode particulièrement marquant de leur vie. Ce texte sert à apprécier leur capacité d'extériorisation des émotions, sur la base du rapport entre le nombre de mots à contenu émotionnel et le nombre total de mots. Un prélèvement de sang est effectué à la fin du test. Les personnes qui ont tendance à réprimer leurs émotions ont des titres élevés d'anticorps, indépendamment de leurs modalités d'expression émotionnelle dans le texte. Il en va de même chez ceux qui ont tendance à exprimer leurs émotions, mais n'ont pas recours à des termes chargés émotionnellement dans l'exercice qui leur est demandé. Sachant que les titres en anticorps contre le virus d'Epstein-Barr reflètent la défaillance des réponses d'immunité cellulaire qui servent normalement à contrôler la prolifération virale, les auteurs en concluent que les sujets qui sont conscients de l'importance de leur réponse émotionnelle aux événements extérieurs mais choisissent de ne pas l'exprimer sont davantage à risque que ceux qui ne sont pas inhibés. Les résultats de cette étude s'inscrivent parfaitement dans toute la série des travaux de recherche sur l'impact négatif de la répression émotionnelle sur l'état de santé, un thème récurrent dans le domaine psychosomatique.

Les malades déprimés ont fait et font toujours l'objet de nombreuses études en psychoneuroimmunologie (Irwin, 1999). Au départ, il s'agissait essentiellement de tester l'hypothèse d'une relation entre la dépression mentale et la baisse des défenses immunitaires. Effectivement, certains auteurs ont pu observer une diminution de la prolifération lymphocytaire en réponse à des mitogènes non spécifiques chez des patients atteints de dépression majeure et hospitalisés, cette diminution n'étant pas retrouvée chez les patients atteints de dépression majeure et en traitement ambulatoire (Schleifer *et al.*, 1985). C'est cependant davantage la gravité de la dépression que l'hospitalisation qui semblait en cause, puisque l'atteinte lymphocytaire n'a pas été retrouvée chez des schizophrènes hospitalisés. Deux méta-analyses récentes montrent que, malgré la relative disparité des résultats des études menées sur les relations entre dépression et système immunitaire, les patients déprimés présentent en général une lymphopénie, une réduction des réponses lymphoprolifératives aux mitogènes non spécifiques et une baisse de l'activité cytotoxique des cellules NK (Herbert et Cohen, 1993 ; Zorilla *et al.*, 2001). Comme le laissent penser les travaux sur les effets du stress sur les réponses immunes, les patients déprimés ne présentent cependant pas une immunodépression généralisée, puisqu'on peut noter des signes d'activation du système immunitaire au niveau de l'immunité acquise (Maes *et al.*, 1995). Ces observations, jointes aux données disponibles sur les effets sur l'humeur et le comportement des cytokines pro-inflammatoires libérées par les monocytes et les macrophages, ont permis de propo-

ser la théorie macrophagique de la dépression, qui attribue à cette activation immunitaire un rôle dans la physiopathologie de la dépression (cf. *infra*).

LES MÉCANISMES DES EFFETS DU STRESS SUR L'IMMUNITÉ

En termes de mécanismes, ce ne sont pas nécessairement les glucocorticoïdes dont les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les animaux exposés à des chocs électriques inévitables ou imprévisibles, qui sont responsables des effets du stress sur l'immunité. Chez le Rat, l'ablation chirurgicale de la surrénale, compensée ou non par la pose sous la peau d'un implant de corticostérone, ne modifie pas la diminution des réponses d'immunité cellulaire sous l'effet de chocs électriques inévitables (Keller *et al.*, 1983). Les catécholamines sont certainement en cause puisque l'administration d'un β -bloquant à des rats empêche l'apparition de la réduction de la réponse d'immunité cellulaire qui est observée lorsque les animaux sont replacés dans la cage dans laquelle ils ont préalablement reçu les chocs électriques (Lysle *et al.*, 1991). D'autres médiateurs ont également été invoqués, qu'il s'agisse des opioïdes endogènes ou de la corticolibérine. Il est vraisemblable cependant qu'il n'y a pas un seul médiateur en cause, mais une combinaison, variable suivant la situation de stress et l'effet sur l'immunité.

S'il est clair que les facteurs psychosociaux retentissent sur le fonctionnement du système immunitaire, les conséquences des altérations ainsi induites ne sont pas faciles à apprécier car, en dehors de situations extrêmes comme le syndrome d'immunodéficience acquise, il n'y a pas de relation évidente entre l'immunocompétence, appréciée par les tests réalisés en immunologie clinique, et le processus pathologique sous-jacent. De plus, les médiateurs comportementaux et cognitifs que représentent par exemple les altérations de l'hygiène de vie sous l'effet du stress et les altérations de la perception des symptômes jouent un rôle au moins aussi important que les médiateurs biologiques dans la relation entre facteurs psychosociaux et maladie (Cohen et Williamson, 1991). Ce biais est fréquemment amplifié dans les enquêtes épidémiologiques par l'utilisation d'indicateurs subjectifs de l'état de santé.

LA SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DES INTERACTIONS ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'existence de tout un réseau d'interactions entre le système nerveux et le système immunitaire amène à se poser la question de la signification, au sens téléologique, d'un tel réseau. On dispose maintenant de plusieurs éléments de réponse à cette question. Le premier niveau de communication cellulaire est celui du système physiologique considéré. Les immunocytes utilisent pour

leur propre compte tout un certain nombre de molécules de signalisation identifiées initialement dans le système nerveux. A titre d'exemple, les monocytes sont capables de synthétiser et de libérer de la corticolibérine ou CRH. La CRH monocyttaire est identique moléculairement au CRH hypothalamique, et elle favorise la réaction inflammatoire locale (De Souza, 1995). Les lymphocytes produisent également de l'hormone de croissance; celle-ci sert d'une part à activer les macrophages, par un effet de type paracrine et, d'autre part, à stimuler la prolifération lymphocytaire, par un effet de type autocrine (Kelley *et al.*, 1992). En miroir à cette utilisation par les immunocytes des médiateurs du système nerveux, on sait maintenant que les cellules nerveuses utilisent les cytokines, non pas pour des fonctions de neurotransmission classique, mais pour la signalisation gliale ainsi que la prolifération et la différenciation cellulaire tant des précurseurs neuronaux que des cellules gliales. A titre d'exemple, la libération de LHRH dans l'émence médiane par les terminaisons nerveuses d'origine hypothalamique est contrôlée, au moins en partie par du TGF- β (Transforming Growth Factor) d'origine astrocytaire (Patterson et Nawa, 1993).

Le deuxième niveau de communication cellulaire est celui des interactions entre les systèmes. Au cours de la réponse inflammatoire, la libération d'endorphines par les immunocytes envahissant le site lésionnel, contribue à calmer la douleur par un effet sur les terminaisons nerveuses locales (Stein, 1993). A l'inverse, la libération de tachykinines et en particulier de la substance P par les terminaisons nerveuses afférentes, sous l'effet d'un phénomène de réflexe d'axone, contribue au développement de la réaction inflammatoire locale (Maggi, 1997).

Ces interactions réciproques entre systèmes interviennent non seulement dans la régulation de la réponse locale de l'hôte à l'infection, mais également dans la réponse systémique. Le syndrome de fièvre représente le meilleur exemple de ce dernier type d'interactions. On sait que la réaction locale inflammatoire se double d'une réponse systémique, caractérisée par de la fièvre, une activation de l'axe corticotrope et de profondes modifications comportementales et psychiques. La fièvre correspond à une élévation du point de consigne de la régulation thermique. L'individu fébrile a froid aux températures habituelles. Pour lutter contre cela, il augmente sa température corporelle de façon régulée, c'est-à-dire en conservant la chaleur engendrée par l'accroissement de la thermogenèse. La fièvre définit en fait un nouvel état homéostatique, avec tout son accompagnement comportemental, métabolique et neuroendocrinien (Hart, 1988). Cet état de maladie représente un ensemble réactionnel cohérent au plan métabolique, physiologique, comportemental et psychique, et tout aussi adapté face à un agent infectieux que la réaction de peur face au danger. Il correspond à l'expression de ce que les psychologues appellent un état motivationnel central, dont la fonction est de réorganiser les perceptions et les actions du sujet. Il est important de souligner que cette conception motivationnelle du comportement de maladie est très différente de la conception médicale traditionnelle de

la maladie qui fait habituellement du comportement de l'individu malade la simple conséquence d'un état de faiblesse transitoire.

L'induction de l'état de maladie est due à l'action sur le cerveau des cytokines pro-inflammatoires synthétisées et libérées par les monocytes et les macrophages périphériques. Comme les cytokines, à l'instar de la plupart des neuropeptides, ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, on pensait initialement qu'elles agissent au niveau des zones du cerveau dépourvues de barrière, les organes circumventriculaires, pour entraîner là la synthèse et la libération de prostaglandines capables de diffuser librement dans le parenchyme cérébral. Cette hypothèse s'est cependant révélée fautive. On sait maintenant que les cytokines libérées à la périphérie entraînent la synthèse et la libération des mêmes cytokines par les macrophages et les cellules microgliales du cerveau. Ce sont ces dernières cytokines produites dans le cerveau qui sont à l'origine de la fièvre et des modifications comportementales et neuroendocriniennes qui l'accompagnent (Dantzer, 2001; Konsman *et al.*, 2002). La communication entre les cytokines de la périphérie et les cytokines du cerveau passe par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses innervant la zone infectée.

L'activation de l'axe corticotrope par les cytokines inflammatoires joue un rôle important dans la régulation des composantes locale et systémique de la réponse inflammatoire. Les glucocorticoïdes libérés par le cortex surrénalien inhibent la synthèse des cytokines inflammatoires non seulement à la périphérie, mais également dans le cerveau. Le dysfonctionnement de cette boucle de régulation, par l'incapacité du cerveau de reconnaître le signal d'origine immunitaire, se traduit par une exagération de la réponse inflammatoire qui peut aller jusqu'à favoriser la mise en place d'une pathologie auto-immune, comme le montrent les expériences réalisées sur divers modèles animaux de maladies auto-immunes, l'arthrite rhumatoïde par exemple (Sternberg *et al.*, 1989).

L'ampleur et la durée des actions physiologiques et comportementales des cytokines pro-inflammatoires sont régulés par des molécules endogènes qui inhibent leur synthèse et s'opposent à leurs actions. Outre les glucocorticoïdes déjà évoqués, ces molécules comprennent des neuropeptides comme la vasopressine et l' α -mélanotropine, ainsi que des cytokines dites anti-inflammatoires. Ces dernières peuvent être spécifiques d'une cytokine, comme l'antagoniste endogène des récepteurs de l'IL-1, ou agir sur plusieurs cytokines, comme l'IL-10 et le TGF- β .

Les cytokines ont de profonds effets sur le fonctionnement cérébral, comme en témoignent les symptômes du comportement de maladie précédemment décrits et les profondes altérations de l'humeur et de la cognition qui surviennent chez les patients traités par des cytokines pour le traitement d'infections virales et de certains cancers (Capuron *et al.*, 2000; Dantzer *et al.*, 1999). Cet aspect est d'autant plus important à prendre en compte que les cytokines pro-inflammatoires sont induites dans le cerveau soit au cours de processus neuro-dégénératifs (la maladie d'Alzheimer par exemple), soit à l'occasion

de l'envahissement du parenchyme cérébral par des monocytes sanguins (traumatisme cérébral par exemple) ou des lymphocytes T activés (sclérose en plaques par exemple). Les cytokines exprimées dans ces conditions jouent un rôle causal important dans la mort neuronale par nécrose ou par apoptose ainsi que dans les altérations gliales associées, la démyélinisation par exemple ou la formation d'une cicatrice astrogliale. En plus de cette contribution à la neuropathologie, les cytokines sont responsables d'une partie au moins des altérations psychopathologiques qui accompagnent la maladie, comme l'état de démence apparaissant chez les patients souffrant du SIDA.

CONCLUSION

Il y a plusieurs grilles de lecture de la psychoneuroimmunologie. La première et la plus courante est d'en faire un prolongement des théories du stress, les mécanismes des interactions entre le système nerveux et le système immunitaire ne représentant au bout du compte que le substratum biologique par lequel un fonctionnement mental inadéquat retentit sur le fonctionnement somatique (la psychosomatique vue sous l'angle de la psychogenèse). Pour séduisantes que paraissent les constructions ainsi élaborées pour aller du stress à la maladie, il ne faudrait pas oublier de s'interroger sur la réalité de ce pouvoir prêté au stress et sur les raisons qui nécessitent d'invoquer ce pouvoir. Cet exercice est d'autant plus nécessaire que les thérapies dites alternatives puisent allègrement dans la psychoneuroimmunologie afin de justifier leurs recettes. Tel thérapeute va proposer à ses patients cancéreux des séances d'imagerie mentale pour visualiser leurs cellules tueuses naturelles et stimuler leur pouvoir cytotoxique, tel autre va prétendre effacer par les émotions positives le désordre somatique qui a été engendré par les émotions négatives.

En fait, l'existence d'interactions réciproques entre le système nerveux et le système immunitaire oblige à reconsidérer l'importance des influences somatiques sur le fonctionnement mental et donc la capacité de s'ajuster aux agressions psychosociales. Si les cytokines sont capables d'entraîner des modifications de l'humeur et de la cognition, il n'est pas étonnant que l'on trouve une relation entre les facteurs psychologiques et l'apparition ou l'évolution de maladies impliquant le système immunitaire. Ce n'est pas là une simple spéculation, comme l'attestent les résultats des travaux menés sur la relation entre les facteurs psychologiques et les maladies coronariennes. A titre d'exemple, on sait maintenant que l'athérosclérose résulte d'un processus inflammatoire au niveau de l'endothélium vasculaire sous l'action de micro-organismes pathogènes comme *Chlamydia pneumoniae*. Le fait que de nombreux patients se sentent profondément épuisés avant la survenue d'un épisode coronarien peut être lié aux effets sur le cerveau des cytokines pro-inflammatoires. Cet état d'épuisement vital peut lui-même favoriser la baisse des défenses immunes

envers les micro-organismes en cause et contribuer donc à augmenter l'amplitude de la réaction inflammatoire. Effectivement, chez des patients faisant l'objet d'une angioplastie coronarienne, les concentrations plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires se sont avérées d'autant plus élevées que les patients étaient davantage épuisés et ces concentrations élevées de cytokines étaient associées à des titres élevés d'anticorps contre *Chlamydia* et le cytomégalovirus (Appels *et al.*, 2000).

Au plan scientifique, la psychoneuroimmunologie amène à considérer les inter-relations entre le système nerveux et le système immunitaire sous l'angle des théories de la communication cellulaire, c'est-à-dire en s'intéressant aux conséquences pour le fonctionnement des systèmes d'une communauté de messagers et de récepteurs et des différentes modalités de communication qu'empruntent ces messagers. L'étude des interactions entre le système nerveux et le système immunitaire a révélé l'existence de toute une gamme de signaux de communication cellulaire communs aux deux systèmes, les neuropeptides pour les immunocytes, les cytokines pour les cellules cérébrales. La frontière entre ces différentes catégories de facteurs moléculaires est ténue. Des facteurs typiquement neuroendocriniens comme la corticolibérine ou l'hormone de croissance auraient facilement pu être qualifiés de cytokines s'ils avaient été initialement découverts par les immunologistes, alors qu'à l'inverse des molécules typiquement immunitaires comme l'IL-1 auraient pu être qualifiées de neuropeptides par les neurobiologistes. L'existence d'une communauté de signaux de communication entre systèmes, avec des influences régulatrices exercées par les signaux d'un des systèmes sur les signaux de l'autre système, et cela de façon bidirectionnelle attire l'attention sur les possibilités de dysfonctionnement de la communication entre systèmes. On peut très bien imaginer qu'un des systèmes devienne insensible à l'action des signaux de l'autre système ou que les facteurs de communication se mettent à fonctionner dans l'un des systèmes en l'absence de signal déclencheur de l'autre système. De plus, l'action des signaux appartenant à un système peut modifier la réponse de ce système à d'autres signaux d'une classe totalement différente. En conséquence, une pathologie d'organe peut très bien ne pas naître dans l'organe affecté mais être secondaire à une pathologie de la communication entre systèmes. Une telle communication, même perturbée ne saurait pour autant emprunter les voies de la métaphore. Elle restera très prosaïquement inscrite dans le matérialisme des éléments moléculaires sous-tendant les interrelations entre systèmes.

BIBLIOGRAPHIE

- Ader R. & Cohen N., Psychoneuroimmunology : conditioning and stress. *Annu. Rev. Psychol.*, 1993, 44, 53-85.
- Ader R., Felten D.L. & Cohen N. (eds) Psychoneuroimmunology, Third edition. San Diego, Academic Press, 2001, 2 volumes, 735 & 856 pages.
- Appels A., Bar F. W., Bar, J., Bruggeman C. & de Baets M.,



- Inflammation, depressive symptomatology, coronary artery disease. *Psychosom. Med.*, 2000, 62, 601-605.
- Belluardo N., Mudo G., Cella S., Santoni A., Forni G. & Bindoni M., Hypothalamic control of certain aspects of natural immunity in the mouse. *Immunology*, 1987, 62, 321-327.
- Borovikova L. V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchnika G. I., Watkins L. R., Wang H., Abumrad N., Eaton J. W. & Tracey K. J., Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405, 458-462.
- Capuron L., Ravaud A. & Dantzer R., Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin. Oncol.* 2000, 18, 2143-2151.
- Cobb J. M. & Steptoe A., Psychosocial stress susceptibility to upper respiratory tract illness in an adult population sample. *Psychosom. Med.*, 1996, 58, 404-12.
- Cocke R., Moynihan J. A., Cohen N., Grota L. J. & Ader R., Exposure to conspecific alarm chemosignals alters immune responses in BALB/c mice. *Brain Behav. Immun.*, 1993, 7, 36-46.
- Cohen S. & Williamson G.M., Stress and infectious disease in humans. *Psychol. Bull.* 1991, 109, 5-24.
- Dantzer R., Cytokine-induced sickness behavior : Where do we stand? *Brain Behav. Immun.*, 2001, 15, 7-24.
- Dantzer R., Wollman E. E., Vitkovic L. & Yirmiya R., Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Mol. Psychiatry*, 1999, 4, 328-332.
- De Souza E. B., Corticotropin-releasing factor receptors : physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20, 789-819.
- Edwards C. K. 3rd., Yungler L. M., Lorence R. M., Dantzer R. & Kelley K. W., The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 2274-2277.
- Esterling B. & Rabin B.S., Stress-induced alteration of T-lymphocyte subsets and humoral immunity in mice. *Behav. Neurosci.*, 1987, 101, 115-119.
- Friedman E. M., Coe C. L. & Ershler W. B., Time-dependent effects of peer separation on lymphocyte proliferation responses in juvenile squirrel monkeys. *Dev. Psychobiol.*, 1991, 24, 159-173.
- Fu Y. K., Arkins S., Fuh G., Cunningham B. C., Wells J. A., Fong S., Cronin M. J., Dantzer R. & Kelley K. W., Growth hormone augments superoxide anion secretion of human neutrophils by binding to the prolactin receptor. *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 451-457.
- Hart B. L., Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1988, 12, 123-137.
- Herbert T.B. & Cohen S., Depression and immunity : a meta-analytic review. *Psychol. Bull.*, 1993, 113, 472-86.
- Irwin M., Immune correlates of depression. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, 461, 1-24.
- Keller S. E., Weiss J. M., Schleifer S. J., Miller S. E. & Stein M., Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science*, 1983, 221, 1301-1304.
- Kelley K. W., Arkins S. & Li Y. M., Growth hormone, prolactin, and insulin-like growth factors : new jobs for old players. *Brain Behav. Immun.*, 1992, 6, 317-326.
- Kelley K. W., Dantzer R., Mormede P., Salmon H. & Aynaud J. M., [Induction of immunosuppression by dietary aversion acquired in the absence of immunosuppressive treatment]. *C. R. Acad. Sci. III*, 1984, 299, 123-126.
- Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R., Strain E. C., Stout J. C., Torr K. L., Holliday J. E. & Speicher C. E., Modulation of cellular immunity in medical students. *J. Behav. Med.*, 1986, 9, 5-21.
- Konsman J. P., Parnet P. & Dantzer R., Cytokine-induced sickness behaviour : Mechanisms and implications. *Trends Neurosci.*, 2002, 25, 154-159.
- Laudenslager M. L., Ryan S. M., Drugan R. C., Hyson R. L. & Maier S. F., Coping and immunosuppression : inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science*, 1983, 221, 568-570.
- Levite M., Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 12544-129.
- Lysle D. T., Cunnick J. E. & Maslonek K. A., Pharmacological manipulation of immune alterations induced by an aversive conditioned stimulus : evidence for a beta-adrenergic receptor-mediated Pavlovian conditioning process. *Behav. Neurosci.*, 1991, 105, 443-449.
- Maes M., Smith R. & Scharpe S., The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20, 111-116.
- Maggi C. A., The effects of tachykinins on inflammatory and immune cells. *Regul. Pept.*, 1997, 70, 75-90.
- Mormede P., Dantzer R., Michaud B., Kelley K. W. & Le Moal M., Influence of stressor predictability and behavioral control on lymphocyte reactivity, antibody responses and neuroendocrine activation in rats. *Physiol. Behav.* 1988, 43, 577-583.
- Naliboff B. D., Benton D., Solomon G. F., Morley J. E., Fahey J. L., Bloom E. T., Makinodan T. & Gilmore S.L., Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosom. Med.*, 1991, 53, 121-132.
- Neveu P. J., Barneoud P., Vitiello S., Betancur C. & Le Moal M., Brain modulation of the immune system : association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice. *Brain Res.*, 1988, 457, 392-394.
- Patterson P. H. & Nawa H., Neuronal differentiation factors/cytokines and synaptic plasticity. *Cell*, 1993, 72, 123-137.
- Renoux G., Biziere K., Renoux M., Guillaumin J. M. & Degenne D., A balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events. *J. Neuroimmunol.* 1983, 5, 227-238.
- Schleifer S. J., Keller S. E., Camerino M., Thornton J. C. & Stein M., Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *J. Am. Med. Assoc.*, 1983, 250, 374-377.
35. Schleifer S. J., Keller S. E., Siris S. G., Davis K. L. & Stein M., Depression and immunity. Lymphocyte function in ambulatory depressed patients, hospitalized schizophrenic patients, and patients hospitalized for herniorrhaphy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985, 42, 129-133.
- Sklar L. S. & Anisman H., Stress and coping factors influence tumor growth. *Science*, 1979, 205, 513-515.
- Stein C., Neuro-immune interactions in pain. *Crit. Care Med.*, 1993, 21 (9 Suppl), S357-358.
- Sternberg E. M., Young W. S. 3rd, Bernardini R., Calagero A. E., Chrousos G. P., Gold P. W. & Wilder R. L., 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, 4771-4775.
- Visintainer M. A., Volpicelli J. R. & Seligman M. E., Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science*, 1982, 216, 437-439.
- Weisse C. S., Pato C. N., McAllister C. G., Littman R., Breier A., Paul S. M. & Baum A., Differential effects of controllable and uncontrollable acute stress on lymphocyte proliferation and leukocyte percentages in humans. *Brain Behav. Immun.*, 1990, 4, 339-351.
- Zorilla E. P., Luborsky L., McKay J. R., Rosenthal R., Houldin A., Tax A., McCorkle R., Seligman D. A. & Schmidt K., The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav. Immun.*, 2001, 15, 199-226.