

RÔLE DU STRESS PSYCHO-SOCIAL DANS LES MALADIES COMPLEXES

G. SCANTAMBURLO (1), A.J. SCHEEN (2)

RESUME : Les maladies complexes sont des maladies, généralement chroniques, dans lesquelles les interrelations entre les prédispositions génétiques et les facteurs environnementaux jouent un rôle essentiel dans la survenue et l'entretien de la pathologie. Le stress chronique, en stimulant l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et l'activité sympatho-adrénergique, joue un rôle important dans ces pathologies où interagissent le système nerveux central, le système neuroendocrinien et le système immunitaire. Les effets d'un stress chronique chez l'homme dépendent de l'ajustement du sujet au stress et de son environnement social. La CRH (« Corticotrophin Releasing Hormone ») est un médiateur clé des interrelations stress - immunité. Dans cet article, nous proposons d'analyser l'impact d'un stress chronique sur ces différents systèmes. L'objectif pour le praticien est de proposer des stratégies thérapeutiques ciblées sur des modifications des conduites humaines pour faire face à un environnement potentiellement stressant.

MOTS-CLÉS : *Axe corticotrope - Immunité - Maladie complexe - Stress - Psychoneuroendocrinologie*

ROLE OF PSYCHOSOCIAL STRESS IN COMPLEX DISEASES

SUMMARY : Complex diseases are chronic diseases where the interrelations between genetic predisposition and environmental factors play an essential role in the arisen and the maintenance of the pathology. Upon psychological stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system are activated resulting in release of glucocorticoids and catecholamines. Chronic stress may induce complex diseases where alterations of nervous, endocrine and immune systems are involved. Thus, chronic stress is more likely to induce a range of effects, depending on the capacity of the subject to cope with stress. CRH (« Corticotropin Releasing Hormone ») is a key factor in the stress-immunity relationship. In this article, we propose an overview of the interrelations between central nervous, endocrine and immune systems and implications for health and diseases. The objective for the clinician is to propose therapeutic strategies targeting changes in human behaviour to cope with a potentially stressful environment.

KEYWORDS : *Complex disease - Corticotropin Releasing Hormone - Environment - Immunity - Psychoneuroendocrinology - Stress*

INTRODUCTION

Les maladies complexes sont des maladies, généralement chroniques, dans lesquelles les interrelations entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux jouent un rôle essentiel dans la survenue et l'entretien de la pathologie. Le rôle spécifique de la génétique (1) et des facteurs environnementaux (polluants ou toxiques) (2) est envisagé, par ailleurs, dans ce même numéro. Beaucoup de ces maladies font intervenir des perturbations immunologiques, inflammatoires, hormonales et/ou métaboliques. Or, il apparaît que l'exposition à un stress chronique est capable d'entraîner la plupart de ces anomalies. Comme le stress psycho-social fait partie intégrante de notre environnement, son rôle dans la survenue et/ou l'entretien de maladies complexes mérite certainement d'être discuté.

Hans Selye (3) a bien décrit la réponse adaptative complexe d'alarme et d'activation en

réponse à un stress, ce qui a conduit au concept du « syndrome général d'adaptation » au stress biologique. Cependant, en réponse à un stress prolongé, quand la réaction devient chronique, l'individu est submergé d'un excès de messagers d'activation, même quand il n'y a plus d'urgence. Si la réaction initiale est bénéfique pour la survie, la réaction au stress chronique joue un rôle négatif pour la santé : troubles du sommeil, de l'humeur, de la libido, perturbations tensionnelles, respiratoires et métaboliques, diminution de l'immunité exposant à des infections opportunistes et risque d'addictions. Ces anomalies fonctionnelles induites par le stress chronique sont susceptibles d'initier et d'entretenir des maladies parmi lesquelles des maladies dites complexes (fig. 1).

Depuis les travaux pionniers de Selye (3), de nombreuses études, dans divers modèles animaux, ont montré qu'un stress chronique était capable d'entraîner des modifications complexes susceptibles de conduire à des pathologies chroniques. Le lecteur intéressé pourra trouver des informations dans des revues récentes publiées sur le sujet (4-6). Dans cet article, nous nous limiterons volontairement aux observations dans l'espèce humaine. Nous rapporterons, d'abord,

(1) Chargée de cours adjoint, Université de Liège, Chef de Clinique, Service de Psychiatrie et Unité de Psychoneuroendocrinologie, CHU de Liège.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

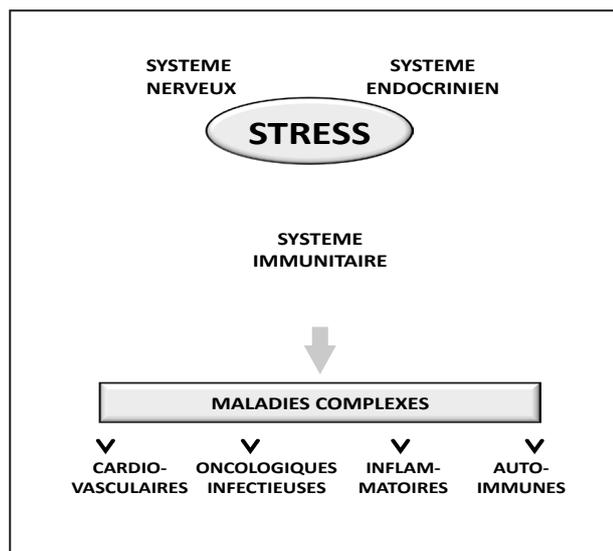


Figure 1. Effets du stress sur les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire conduisant à diverses maladies complexes.

quelques données épidémiologiques démontrant une relation entre stress psychologique et certaines maladies complexes, cardio-vasculaires, oncologiques ou autres. Nous analyserons, ensuite, brièvement, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Nous envisagerons également les susceptibilités individuelles des réponses au stress. Enfin, nous terminerons par quelques considérations cliniques à l'intention du praticien.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DÉMONTRANT LA RELATION ENTRE STRESS ET MALADIES COMPLEXES

La célèbre étude cas-témoins INTERHEART a comparé 11.119 patients avec un premier infarctus du myocarde et 13.648 sujets témoins appariés pour l'âge et le sexe recrutés sur les cinq continents (7). L'influence des facteurs psychosociaux a fait l'objet d'une analyse particulièrement poussée. Le stress psychosocial a été estimé par 4 questions simples. Après ajustement pour les principaux autres facteurs de risque, la prévalence des 4 indices de stress est très significativement accrue ($p < 0,0001$) parmi les cas d'infarctus en comparaison avec les témoins : odds ratio ou OR de 2,14 pour le stress permanent au travail, de 2,12 pour le stress permanent à domicile, de 1,33 pour les soucis financiers et de 1,48 pour les événements douloureux durant la dernière année. Les stress intermittents donnent des OR moins élevés, mais restant néanmoins significatifs. La dépression a été évaluée avec des questions complémentaires et apparaît également être un facteur

de risque avec un OR de 1,55. Par contre, un haut niveau de contrôle du stress ressort comme un facteur favorable, avec un OR de 0,75. Comme pour les autres facteurs de risque classiques, ces différences sont consistantes entre les régions, les groupes ethniques et les deux sexes.

L'influence de facteurs psychosociaux sur le développement et la progression des cancers est suspectée depuis des temps anciens. Une étude prospective réalisée sur 10.808 femmes Finlandaises (8) a montré un risque significativement accru de cancer du sein suite à un événement de vie important (OR = 1,25), un divorce ou une séparation (OR = 2,26) et la mort d'un proche (OR = 1,36). Une autre étude rétrospective de 257 cas et 565 témoins (9) a montré que les femmes qui ont subi des événements de vie majeurs, un stress dans leurs activités quotidiennes ou une dépression présentent un risque presque multiplié par 4 (OR = 3,7) de développer une néoplasie mammaire, comparées aux femmes témoins qui n'ont pas fait l'expérience de ce type de stress. Les femmes qui rapportent l'expérience d'un stress au travail ont un risque accru non significatif de 16% d'un cancer du sein, comparé aux contrôles (OR = 1,16). Enfin, dans une large étude épidémiologique (10), la dépression était liée à la mortalité liée au cancer, mais cette association était retrouvée seulement chez les fumeurs. La dépression et le tabac interagissent pour produire un plus grand déclin de l'activité des cellules «Natural Killer» (NK).

Les études cliniques et épidémiologiques des 30 dernières années ont mis en évidence des liens significatifs entre le stress chronique, la dépression, l'isolement social et la progression des cancers (11). *A contrario*, il y a peu d'évidences au sujet d'un rôle de ces facteurs comportementaux dans l'initiation d'un cancer. Certaines études ont montré qu'un haut niveau de support social améliore l'évolution clinique des cancers. Par exemple, dans le cancer du sein, le support social a été relié à une survie plus longue. Il semble également que le stress et les facteurs psychosociaux jouent un rôle clé dans les phénomènes en cascade qui aboutissent à la formation de métastases (11). Des études cliniques ont montré un lien entre un haut niveau de support social et une faible concentration de molécules angiogéniques («*Vascular Endothelial Growth Factor*» ou VEGF) qui jouent un rôle essentiel dans la néovascularisation des tumeurs, dans le cancer ovarien mais aussi dans le cancer colorectal. Le support social est aussi relié à un taux bas d'interleukine-6 (IL-6), un autre facteur pro-angiogénique (11).

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont également suggéré une relation entre infec-

tions et stress (12). Cela a été montré pour certaines infections respiratoires hautes et les infections récurrentes au virus de l'Herpès simplex. Ces études ont aussi analysé l'influence des perturbations psychosociales sur les paramètres immunitaires et virologiques et l'évolution du virus d'immunodéficience humaine (VIH) ou encore les liens entre réaction au stress, personnalité et maladies auto-immunes (11). La dépression et la dépendance à la cocaïne sont associées à une réduction drastique des lymphocytes T (CD4) qui stimulent la production de cytokines inflammatoires, ce qui pourrait expliquer le risque accru de pathologies infectieuses, incluant les infections bactériennes secondaires au VIH.

CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UN STRESS CHRONIQUE

Le stress, les stimuli cognitifs, par le biais de l'hippocampe, et le rythme circadien modulent simultanément le système nerveux et le système endocrinien. Ces deux systèmes sont aussi activés par des stimuli agissant sur le système immunitaire impliquant la synthèse des cytokines. Le médiateur clé qui intègre les réponses au stress de ces différents systèmes est la «Corticotrophin Releasing Hormone» (CRH) (fig. 2).

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) conduit à une synthèse de glucocorticoïdes tandis que la stimulation du locus coeruleus entraîne l'activation du système nerveux sympathique avec la production de catécholamines. La première étape consiste en l'interprétation du facteur stressant par les structures limbiques. Les neurones contenant la CRH sont régulés par l'amygdale et l'hippocampe. L'anxiété lors d'un stress peut provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement hippocampique. L'amygdale joue un rôle crucial dans la perception de la peur et de l'anxiété et dans la production de noradrénaline qui stimule les neurones paraventriculaires de l'hypothalamus. Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes, exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif.

MODIFICATIONS DE L'ACTIVITÉ DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

L'action de la CRH permet l'activation du versant orthosympathique du système nerveux autonome, entraînant la décharge catécholaminergique, provenant notamment de la médullo-surrénale. La libération de noradrénaline et d'adrénaline provoquent, entre autres, une

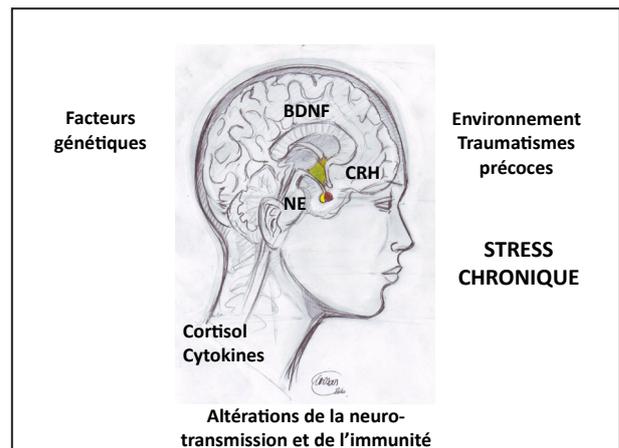


Figure 2. Interrelations entre le système nerveux, le système neuro-endocrinien et le système immunitaire lors d'un stress chronique. La Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) est le médiateur central de ces différents systèmes. L'activation de l'axe du stress aboutit à la libération de cortisol et de catécholamines (norépinéphrine ou NE). Ces axes sont aussi activés par des stimuli agissant sur le système immunitaire avec la synthèse de cytokines qui modulent la synthèse de CRH. Le stress, les facteurs génétiques et l'environnement interagissent de manière complexe. Le cortisol inhibe la synthèse du «Brain Derived Neurotrophic Factor» (BDNF) hippocampique.

augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction des artérols, une nouvelle répartition du débit sanguin, une augmentation du tonus musculaire, une hausse de la pression artérielle, un hypofonctionnement, voire un arrêt du fonctionnement, de certaines glandes et des perturbations fonctionnelles au niveau urogénital et intestinal. Il s'ensuit à terme, des risques de tensions musculaires douloureuses, d'affections cardio-vasculaires, de troubles uro-génitaux ou viscéraux.

L'innervation noradrénergique des tissus lymphoïdes est bien connue et les lymphocytes expriment des récepteurs β -adrénergiques. Dans une situation de stress chronique, les sujets stressés, comparés aux contrôles, présentent une augmentation de la réponse sympathique et une réduction de fonctionnalité de l'activité NK (12).

MODIFICATIONS NEURO-ENDOCRINIENNES

L'action hormonale de la CRH consiste en l'activation de l'axe HPA et la libération de glucocorticoïdes. Au niveau de l'axe corticotrope, un stress aigu se traduit par une activation de la CRH qui induit la sécrétion d'ACTH et de cortisol et une redistribution des cellules de l'immunité. La réponse à un stress chronique implique la nécessité de maintenir une sécrétion soutenue de corticostéroïdes malgré les rétrocontrôles négatifs. Cela se traduit, au niveau central, par une surexpression des ARNm de la CRH et de la vasopressine (AVP) dans la zone parvocellulaire

de l'hypothalamus. A l'inverse, l'ocytocine (OT) est capable de réduire les niveaux de base des glucocorticoïdes et de diminuer la réactivité de l'HPA (13). L'hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes pourrait être responsable d'un état d'immunosuppression modéré (14).

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

MODIFICATIONS IMMUNITAIRES

La CRH est également un médiateur clé des interrelations stress - immunité. Le stress apparaît capable d'augmenter le nombre de leucocytes, tout en diminuant celui des lymphocytes B, des lymphocytes T (CD4+) et des cellules NK ; il accroît le taux des IgM sériques et diminue celui des IgA salivaires, tout en augmentant celui des anticorps spécifiques contre le virus Epstein-Barr et le virus Herpès, et il diminue la prolifération des lymphocytes (12). Le stress active le système nerveux central qui active, à son tour, la production de cytokines, médiateurs de l'immunité et de l'inflammation. Par ailleurs, la synthèse des cytokines module la libération de CRH. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), d'autres sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-14). Les cytokines périphériques parviennent au cerveau par l'intermédiaire des régions où la barrière hémato-encéphalique est perméable. Elles sont également capables d'activer des fibres afférentes du nerf vague (X), par l'intermédiaire de l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α . De nombreux travaux témoignent de l'implication des cytokines pro-inflammatoires dans la neurodégénérescence. Ces cytokines pourraient aussi contribuer aux symptômes d'insomnie et de fatigue. On

observe classiquement que le stress prolonge la durée d'une maladie infectieuse et lui donne une plus grande sévérité (14).

RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE DU CERVEAU

C'est à partir des organes circumventriculaires que s'amorce la réaction immunitaire cérébrale, site où les cellules microgliales sont activées par des pathogènes ou des traumatismes neurologiques. Les cellules microgliales vont induire la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β). Certaines des molécules de la réponse inflammatoire pourraient stimuler la production de facteurs neurotrophiques, comme le VEGF qui favorise la néovascularisation, et la libération de BDNF qui contribue à la différenciation de certains neurones (17). Les cellules T ont aussi un effet bénéfique sur la neurogenèse en interagissant localement avec la microglie. La neurogenèse hippocampique est donc liée à une activité immune locale (recrutement des cellules T et activation de la microglie). Les cellules T auto-immunes spécifiques du système nerveux central sont indispensables pour l'apprentissage et la mémoire spatiale, ainsi que pour l'expression du BDNF dans l'hippocampe. L'action des cytokines sur le cerveau provoque également une réorganisation des activités comportementales et physiologiques (6). En situation inflammatoire, outre une fièvre et une grande faiblesse, on observe généralement un malaise général, un repli sur soi avec manque d'intérêt pour l'environnement, une diminution de la prise alimentaire, une altération du comportement émotionnel et des troubles cognitifs. Ces altérations comportementales affectent la composante subjective du bien-être.

SUSCEPTIBILITÉS INDIVIDUELLES DES RÉPONSES AU STRESS

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 (fig. 3) (18).

EXPÉRIENCES ANTÉRIEURES

Dans le stress psychosocial chronique, la mémoire de l'inefficacité de l'action a un rôle prédominant et la réponse privilégie l'axe HPA 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.

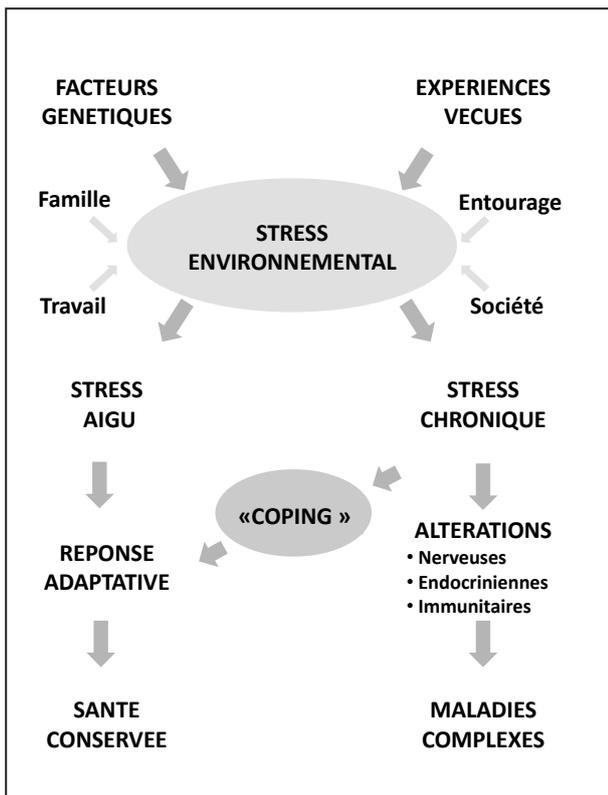


Figure 3. Rôle de la prédisposition génétique et des expériences vécues dans les réponses au stress environnemental. En cas de stress chronique, l'absence de « coping » provoque des altérations neuro-endocrino-immunitaires susceptibles d'induire diverses maladies complexes.

Il est maintenant démontré, chez l'homme, que des expériences de stress précoces peuvent entraîner des altérations définitives au niveau de la mise en place et de la stabilisation des systèmes régulateurs de la réponse de l'organisme au stress, en particulier au niveau du système CRH/axe corticotrope (19). Ces traumatismes de l'enfance pourraient être associés aux circuits de l'OT impliqués dans l'attachement et la réponse au stress. De nombreuses études suggèrent que les expériences de traumatismes précoces, physiques ou émotionnels (comme les abus, les négligences), sont associés à une altération de la réponse au stress, avec des taux faibles d'OT dans le liquide céphalo-rachidien, une résistance aux glucocorticoïdes, une augmentation de l'activité de la CRF, une activation immunitaire et une réduction du volume hippocampique. La maltraitance dans l'enfance semble aussi prédire un statut inflammatoire à l'âge adulte, caractérisé par une augmentation significative de la C-réactive protéine (CRP), 20 ans plus tard (OR = 1,8), du fibrinogène et des leucocytes, et un risque de développer des pathologies inflammatoires (20). Des expériences de séparations précoces dans l'enfance ont aussi été reliées à

des valeurs de pressions artérielles systolique et diastolique significativement plus élevées que dans la population contrôle (154,6 vs 142,5 mm Hg et 90,8 vs 87,7 mm Hg; $p < 0,05$) (21).

Il semble aussi que le stress chronique induise l'arrêt de la croissance de certaines structures cérébrales (comme l'hippocampe, l'amygdale ou le lobe frontal) selon l'âge au moment d'exposition au stress, ce qui permet de relier les notions de neurotoxicité et de vulnérabilité.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

Les effets des traumatismes précoces sur la vulnérabilité au stress et le développement de pathologies semblent modulés par le génotype (22). Nous mentionnerons ci-dessous quelques exemples à titre illustratif. Une région de polymorphisme dans la région du promoteur du gène transporteur de la sérotonine, 5-HTTLPR, modèrent significativement les effets d'événements de vie stressants sur la dépression. Les porteurs de la version l/l de l'allèle sont plus résilients aux effets dépressogènes du stress. Ce risque est aussi modulé par le support social et un polymorphisme au niveau du gène du BDNF. Ces interactions gène-environnement reflètent une modulation génétique de la réponse fonctionnelle du cerveau au stress, incluant les traumatismes précoces qui peuvent conduire à la dépression. Les porteurs de la version courte de l'allèle exhibent davantage de traits anxieux et une augmentation de la réponse amygdalienne aux stimuli effrayants. Cette altération du couplage fonctionnel entre amygdale et cortex cingulaire antérieur, chez les individus porteurs de l'allèle court du transporteur de la sérotonine, entraînerait une hyperactivité amygdalienne; cette dernière pourrait expliquer la vulnérabilité de ces sujets face aux événements stressants de la vie et l'augmentation du risque de survenue d'épisodes dépressifs.

Récemment, une étude a montré un polymorphisme génétique du gène du récepteur de l'OT (OXTR), où la version G/G de l'allèle (rs 2254298) est associée à une diminution volumétrique de l'amygdale et une augmentation de la réactivité amygdalienne. Ce phénomène pourrait constituer un circuit à travers lequel le polymorphisme du l'OXTR confère un risque de psychopathologies (23).

EFFETS DE L'ÂGE

Le déclin lié à l'âge présente une grande variabilité individuelle. Il est aussi associé avec une dysrégulation naturelle du fonctionnement immunitaire (faible réponse des cellules NK

aux cytokines, troubles de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T et B, augmentation de la production de certains médiateurs inflammatoires); ce déclin peut être amplifié s'il survient dans un contexte de stress chronique. Le stress chronique pourrait être un des facteurs de vulnérabilité des personnes aux pathologies liées à l'âge (24).

IMPLICATIONS PRATIQUES POUR LE CLINICIEN

La démarche essentielle de la psychoneuroimmunologie est d'articuler les mécanismes comportementaux et la conduite humaine avec les mécanismes biologiques. Une approche intégrative du stress chronique permet de comprendre la manière dont les systèmes nerveux, immunitaires et endocriniens communiquent et d'appréhender les mécanismes identifiés dans des maladies complexes, comme le cancer, la dépression, les maladies inflammatoires, ou encore dans le comportement alimentaire et ses perturbations. Elle met en lumière les dérèglements, en lien avec la conduite humaine, associés aux pathologies et offre des pistes adaptatives au patient par le biais de changements dans le mode de vie; ceux-ci incluent la pratique régulière d'exercices physiques, une alimentation mieux équilibrée, les relations sociales, les loisirs, la relaxation et la gestion du stress (fig. 4). L'objectif ultime

est de proposer au patient une réflexion intégrée à propos de l'impact d'un stress chronique sur la santé et l'aider à changer son comportement dans son environnement.

IMPORTANCE DU SOMMEIL

Le sommeil joue un rôle de régulateur homéostatique de l'activité neuro-endocrine et sympathique. En outre, le sommeil restaure l'immunité. Dans une série d'observations cliniques, des perturbations du rythme nyctéméral induisent un déclin de l'activité des cellules NK, une augmentation des marqueurs de l'inflammation, des symptômes dépressifs, et des troubles cognitifs (5). Les études épidémiologiques relient un sommeil de pauvre qualité au risque de pathologies chroniques, dont des troubles métaboliques (diabète de type 2), et à la mortalité cardio-vasculaire. Chez le volontaire sain, la période nocturne est caractérisée des changements dans les variables immunes, incluant une augmentation de l'activité des cellules NK, un déséquilibre entre la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, avec une relative augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interféron-gamma et l'IL-6, et une augmentation de l'expression de molécules d'adhésions cellulaires. Une réduction du sommeil induit une réduction de l'activité des cellules NK et de la production d'IL-2, due à une altération fonctionnelle des monocytes et des lymphocytes. Ces effets sur la réponse immunitaire sont transitoires et complètement normalisés après un sommeil réparateur. Au contraire, dans les populations de patients qui présentent un déficit chronique de régulation du sommeil, les effets d'une perte de sommeil sur les influx sympathiques et les cytokines pro-inflammatoires sont potentialisés, avec un impact sur l'incidence des pathologies inflammatoires et cardio-vasculaires.

La mélatonine – hormone centrale des rythmes biologiques – pourrait exercer certains effets biologiques (inhibition de la croissance tumorale et protection contre l'immunosuppression induite par le stress) en augmentant la réponse immune (25). Elle stimule la production d'IL-4 par les cellules T helper et protège les cellules médullaires contre l'apoptose induite par les agents cytotoxiques. L'effet supposé de la mélatonine sur le système immunitaire est supporté par la présence de récepteurs de haute affinité sur les lymphocytes T (CD4). L'amélioration de la synchronisation des rythmes circadiens aurait ainsi une implication thérapeutique bénéfique.

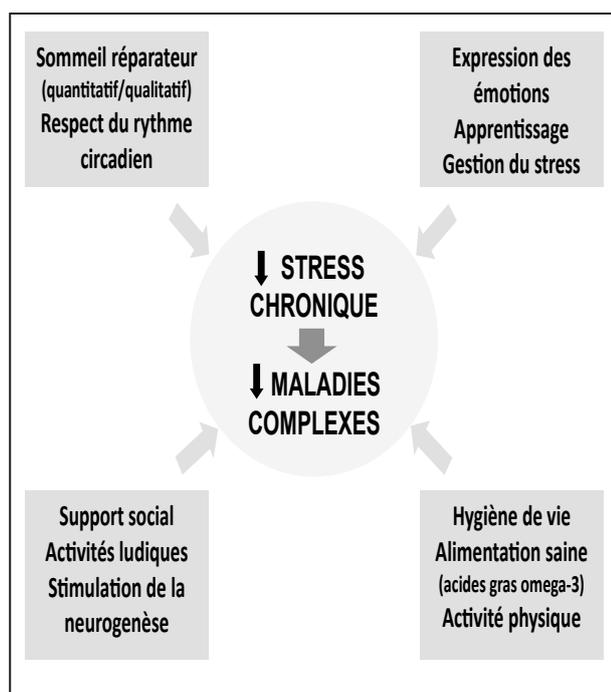


Figure 4. Implications pratiques pour le praticien : proposer aux patients des changements dans le mode de vie qui incluent le sommeil, la gestion du stress, les relations sociales, l'alimentation et l'exercice.

STRATÉGIE ADAPTATIVE POUR LUTTER CONTRE LE STRESS

La notion de «stress perçu» et de «capacité à faire face» («coping» pour les auteurs anglo-saxons) peut rendre compte de la variété inter-individuelle des réponses au stress. Face à des situations de stress entraînant des réactions affectives intenses, les individus réagiront à leur manière en fonction de leurs expériences et de leurs apprentissages (fig. 2). Les modifications neurovégétatives pourront être de différents types. Le mode de réaction est variable selon la situation et le moment. L'interprétation que l'individu se fait des situations génératrices de stress est capitale.

Il paraît aussi essentiel de conscientiser le patient à veiller au maintien de son propre rythme biologique, à travers le maintien du rythme social (organisation des activités et des contacts en habitudes de vie d'un individu) et des régulateurs sociaux (personnes ou situations qui servent d'horloge extérieure pour conserver les habitudes). Les situations qui entraînent des changements du rythme social, soit en introduisant des perturbateurs, soit en réduisant les régulateurs, altèrent le rythme circadien. Par ailleurs, la consommation de toxiques ou de drogues est considérée comme un perturbateur social. Il est essentiel que le patient puisse identifier les facteurs précipitant les perturbations des rythmes. Il pourra alors envisager une diminution du stress chronique, d'abord, par une meilleure compréhension des symptômes, ensuite, par une interaction avec son environnement de façon à améliorer les relations avec les personnes de son entourage (famille, proches, travail) et éviter certaines situations conflictuelles.

Les techniques de gestion du stress, l'apprentissage de la résolution de problèmes, de la gestion du temps, de la communication avec autrui et de l'expression des émotions ont fait preuve d'une bonne efficacité (26). Davidson et Lutz (27) ont étudié, au moyen d'une caméra à positrons, le cerveau de moines bouddhistes pendant qu'ils méditent. La maîtrise de soi et la sensation de bien-être qui en résulte animent de nouveaux circuits cérébraux. Les lobes préfrontaux du cortex cérébral, siège de la conscience et du contrôle des émotions, sont activés. Ensuite, tous les circuits de gratification à base de dopamine entrent en jeu. L'amygdale (fortement prédictive d'une décharge sympathique au niveau cardiaque et responsable des signaux délétères chroniques) met fin à la situation d'alerte. La production de cortisol diminue. Les organes vitaux (rythme cardiaque, ...) et le système immunitaire reprennent leur fonctionnement normal.

STIMULER LA NEUROGENÈSE PAR DES ACTIVITÉS SOCIALES

Le cerveau vit d'une grande plasticité avec un constant remaniement. Celui-ci se traduit, notamment, par la réorganisation des réseaux neuronaux, avec émission et rétraction des prolongements et établissement de nouvelles connections. Les multiples activités et jeux ont ce rôle de stimulation (scrabble, belote, échecs ou tout autre jeu de logique, bricolage, rêveries). C'est également le cas de la pratique d'une activité physique (voir plus loin). Par ailleurs, il est nécessaire de varier les activités pour mobiliser les différentes régions du cerveau, et les exercer régulièrement; en effet, les compétences acquises commencent à régresser lorsque les structures cognitives ne sont plus sollicitées. Si des stratégies permettent d'améliorer la plasticité cérébrale, elles ne sont pas suffisantes. Les facultés de mémorisation et de concentration dépendent aussi de l'état de santé physiologique et psychologique de chaque personne.

Des études récentes montrent également que les antidépresseurs stimulent la production de BDNF et augmentent, de manière significative, la production d'IL-6, qui, elle-même, aurait des effets neurotrophiques (28). Il est à noter que l'âge, l'excès de glucocorticoïdes (effet toxique, notamment sur l'hippocampe), l'alcool et la dépression interfèrent avec la neurogenèse.

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION

L'indice de masse corporelle a été corrélé à une augmentation des marqueurs périphériques de l'inflammation, en particulier la capacité des adipocytes à produire l'IL-6 et d'autres cytokines. L'obésité est associée à un faible niveau de processus inflammatoire chronique («inflammation silencieuse»), avec une augmentation des taux de protéines de la phase aiguë (en particulier la CRP hautement sensible) et des cytokines pro-inflammatoires (29).

Des études récentes tendent à démontrer que le stress affecte les habitudes alimentaires (30). Il a été observé que les sociétés qui consomment du poisson, source d'acides gras polyinsaturés (PUFA) oméga-3 (acide eicosapentaénoïque ou EPA ; acide docosahexaénoïque ou DHA), ont une prévalence plus faible de dépression, mais aussi de mortalité liée à une pathologie coronarienne ou un accident vasculaire cérébral. Les acides gras poly-insaturés jouent un rôle dans les réactions inflammatoires. Les prostaglandines PGE₂, dérivées de l'acide arachidonique, ont un effet pro-inflammatoire. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) induisent un stress oxydatif en augmentant la

production de radicaux libres par les monocytes, les macrophages, et les leucocytes. L'EPA et le DHA inhibent la formation de radicaux libres et préviennent le stress oxydatif. Les populations des pays industrialisés se nourrissent malheureusement principalement de produits raffinés et transformés, riches en acides gras saturés et pauvres en acides gras polyinsaturés. Un changement d'habitudes alimentaires pourrait contribuer à réduire le stress chronique ou, en tous cas, certaines de ses conséquences délétères.

IMPORTANCE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'exercice physique exerce des effets favorables sur le système cardio-vasculaire, le diabète sucré ou le système ostéo-articulaire. Il influence aussi la réponse immunitaire et est susceptible d'interférer avec l'évolution des cancers (31-33). Ainsi, il a été démontré que la pratique régulière d'un exercice musculaire potentialise la réponse vaccinale, accroît la capacité de prolifération des cellules T, diminue les taux circulants des cytokines inflammatoires, augmente l'activité phagocytaire des neutrophiles, stimule l'activité cytotoxique des cellules NK, etc (33). Enfin, l'exercice musculaire joue également un rôle favorable sur la résistance au stress et la santé mentale en général. L'activité physique régulière réduit l'anxiété, améliore l'humeur, le sommeil, l'estime de soi, et la perception personnelle de capacité à faire face à un stress psychosocial. L'impact favorable d'une activité physique sur la sensation de bien-être et la confiance en soi a été démontré dès le plus jeune âge (34), mais est également perceptible chez le sujet âgé (35).

CONCLUSION

Le système immunitaire, longtemps considéré comme autonome et chargé de la défense de l'organisme, ne peut être séparé du système nerveux et du système endocrinien. En raison d'interactions constantes dans les processus d'immuno-modulation, toute modification d'un des systèmes retentit sur les deux autres. La psychoneuroimmunologie, science récente et multidisciplinaire, a permis des avancées remarquables dans la compréhension de ces phénomènes. Elle étudie les rapports complexes qui existent entre les facteurs psychosociaux et la physiologie humaine, d'une part, les modes de fonctionnement et les relations entre le système nerveux central, endocrinien et immunitaire, d'autre part.

La caractéristique commune des événements de vie est la remise en question de l'équilibre

acquis par le sujet. Toutes ces situations de déséquilibre et de changements, peuvent être considérées comme facteurs de stress. L'inadéquation des individus aux conditions de vie qu'il rencontre est la source d'émotions et d'affects perturbateurs, pouvant contribuer à la survenue ou à l'aggravation de maladies complexes. Divers travaux, encore préliminaires, ont suggéré qu'une composante génétique est également capable de conditionner l'adaptation au stress, mais des études complémentaires doivent étudier les interrelations gènes – environnement dans ce domaine particulier. Quoi qu'il en soit, des changements dans le mode de vie peuvent s'avérer efficace. Ils incluent l'exercice physique, le choix d'une alimentation saine, les relations sociales, les loisirs, la relaxation et la gestion du stress.

BIBLIOGRAPHIE

1. Libiouille C, Bours V.— Les maladies complexes : l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 220-225.
2. Scheen AJ, Giet D.— Rôle de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 226-233.
3. Selye H.— Stress and disease. *Science*, 1955, **122**, 625-631.
4. Avitsur R, Padgett DA, Sheridan JF.— Social interactions, stress, and immunity. *Neurol Clin*, 2006, **24**, 483-491.
5. Irwin MR.— Human psychoneuroimmunology : 20 years of discovery. *Brain Behav Immun*, 2008, **22**, 129-139.
6. Dantzer R, Kelley K.— Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 2007, **21**, 153-160.
7. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al.— Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, **364**, 953-962.
8. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, et al.— Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women : a cohort study. *Am J Epidemiol*, 2003, **157**, 415-423.
9. Kruk J, Aboul-Enein H.— Psychological stress and the risk of breast cancer : a case-control study. *Cancer Detect Prev*, 2004, **28**, 399-408.
10. Linkins R, Comstock G.— Depressed mood and development of cancer. *Am J Epidemiol*, 1990, **132**, 962-972.
11. Moreno-Smith M, Lutgendorf S, Sood A.— Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol*, 2010, **12**, 1863-1881.
12. Vuitton DA, de Wazières B, Dupond JL.— Psycho-immunologie : un modèle en question. *Rev Med Interne*, 1999, **20**, 934-946.
13. Scantamburlo G, Ansseau M, Geenen V, Legros JJ.— Oxytocin: from milk ejection to maladaptation in stress response and psychiatric disorders. A psychoneuroendocrine perspective. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2009, **70**, 449-454.

14. Kudielka BM, Wüst S.— Human models in acute and chronic stress : assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*, 2010, **13**, 1-14.
15. Rohleder N.— Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems - 2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, **37**, 307-316.
16. Su K.— Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids : how does fish oil act as a «mind-body interface» ? *Neurosignals*, 2009, **17**, 144-152.
17. Blais V, Rivest S.— Rôle de la réponse immunitaire innée dans le cerveau. *Med Sci*, 2003, **19**, 981-987.
18. Nikpay M, Seda O, Tremblay J, et al.— Genetic mapping of habitual substance use, obesity-related traits, responses to mental and physical stress, and heart rate and blood pressure measurements reveals shared genes that are overrepresented in the neural synapse. *Hypertens Res*, 2012 Feb 2. doi: 10.1038/hr.2011.233. [Epub ahead of print].
19. Heim C, Newport D, Mletzko T, et al.— The link between childhood trauma and depression : insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, **33**, 693-710.
20. Danese A, Pariante C, Caspi A, et al.— Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *PNAS*, 2007, **104**, 1319-1324.
21. Alastalo H, Raikonen A, Pesonen AK, et al.— Early life stress and blood pressure levels in late adulthood. *J Hum Hypertens*, 2012 Feb 16. doi: 10.1038/jhh.2012.6. [Epub ahead of print]
22. Shinozaki G.— The integrated model of serotonin transporter gene variation (5HTTLPR) and the glial cell transporter in stress vulnerability and depression. *Med Hypotheses*, 2012, **78**, 410-414.
23. Furman D, Chen M, Gotlib I.— Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, **36**, 891-897.
24. Heffner KL.— Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly : implications for inflammatory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, **31**, 95-108.
25. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, et al.— Therapeutic actions of melatonin in cancer : possible mechanisms. *Integr Cancer Ther*, 2008, **7**, 189-203.
26. Cottraux J.— Gestion du stress. In : *Les thérapies comportementales et cognitives*. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux cedex, 2011, 297-298.
27. Davidson R, Lutz A.— Buddha's brain: neuroplasticity and meditation. *IEEE Signal Process Mag*, 2008, **25**, 176-174.
28. Fornaro M, Martino M, Battaglia F, et al.— IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day : a preliminary observation. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2011, **7**, 51-56.
29. Hou R, Baldwin D.— A neuroimmunological perspective on anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2012, **27**, 6-14.
30. Gagnon-Girouard MP, Gagnon C, et al.— Couple dissatisfaction and eating profile : a mediation effect of coping style. *Eat Weight Disord*, 2010, **15**, e240-246.
31. Ehemann C, Henley J, Ballard-Barbash R, et al.— Annual report to the nation on the status of cancer associated with excess weight and lack sufficient physical activity. *Cancer*, 2012, Mar 28. doi : 10.1002/encr.27514. [Epub ahead of print].
32. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al.— Position statement. Part one : Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*, 2011, **17**, 6-63.
33. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, et al.— Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev*, 2012, Mar 21. [Epub ahead of print].
34. Biddle SJ, Asare M.— Physical activity and mental health in children and adolescents : a review of reviews. *Br J Sports Med*, 2011, **45**, 886-895.
35. Windle G, Hughes D, Linck P, et al.— Is exercise effective in promoting mental well-being in older age? A systematic review. *Aging Ment Health*, 2010, **14**, 652-669.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr G. Scantamburlo, Service de Psychiatrie, CHU de Liège, 4000 Liège Belgique.