UNIVERSITÉ DU QUEBEC

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ À

L'INSTITUT ARMAND-FRAPPIER

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN IMMUNOLOGIE

PAR

RITA PICHÉ

STRESS PSYCHOLOGIQUE ET IMMUNITÉ CELLULAIRE: IMPACT DU DIAGNOSTIC D'UNE MASSE SUSPECTE AU SEIN

(NOVEMBRE 1993)

À Orazio, mon époux, pour son endurance, son indicible patience et ses multiples encouragements

À Éliane, ma soeur, pour son éternelle confiance et son indéfectible soutien

À mes parents, pour m'avoir inculqué le sens des mots Devoir et Persévérance

À Lynda, Julie et Sandra, pour leur présence rafraîchissante.

Nous pensons souvent que notre discipline est la seule et unique science, la véritable Science, pourtant grâce à cette étude j'ai appris que la Psychologie n'est pas une pure hérésie mais bel et bien une science, au même titre que l'Immunologie, régit avec une rigueur scientifique impressionnante.

À ceux et celles qui respectent le travail de leurs collègues oeuvrant au sein de différentes disciplines et qui cherchent à collaborer, Bravo! ce sont eux qui permettront à la science de devenir la Science.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES vi

LISTE DES TABLEAUX vii

LISTE DES FIGURES viii

LISTE DES ABRÉVIATIONS ix

SOMMAIRE x

INTRODUCTION 1

REVUE DE LITTÉRATURE 4

1. REVUE DE LITTÉRATURE 5

1.1 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE 5
1.1.1 Les cellules de l'immunité 5
1.1.1.1 Les monocytes/macrophages 5
1.1.1.2 Les cellules NK et K 6
1.1.1.3 Les polynucléaires 7
1.1.1.4 Les lymphocytes B 9
1.1.1.5 Les lymphocytes T 9
1.1.2 Analyses quantitatives 11
1.1.3 Les mesures fonctionnelles 12

1.2 LE STRESS PSYCHOLOGIQUE 16
1.2.1 Définition du stress 16
1.2.2 L'état de stress 17
1.2.3 La mesure de stress psychologique (MSP) . 18

1.3 PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE 19
1.3.1 Historique 20
1.3.2 Principales études chez l'humain 21
1.3.2.1 Deuil et séparation 22
1.3.2.2 Examens académiques 23
1.3.2.3 Facteurs psycho-sociaux et maladie 24
1.3.2.4 Autres études 26

1.4 INTERACTIONS ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE 27
1.4.1 Les hypothèses 28
1.4.2 Les modèles proposés 30
1.4.2.1 Médiation neuro-endocrinienne 30
1.4.2.1.1 Activation de l'axe sympathique-adréno-médullaire (SAM) 31
1.4.2.1.2 Activation de l'axe hypothalamo-pituito-adrénocorticol (HPAC) 31
1.4.2.2 Influence directe du système nerveux . . . 32

MATÉRIEL ET MÉTHODE 37

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE 38

2.1 PROTOCOLE 38

2.2 MODE DE RECRUTEMENT 38

2.3 SUJETS ET CRITÈRES D'INCLUSION 40

2.4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE 41

2.5 INSTRUMENTS DE MESURE IMMUNOLOGIQUE . . . 42

2.5.1 Évaluation de l'activité des cellules NK . 42
2.5.1.1 Préparation des cellules effectrices . . . 42
2.5.1.2 Préparation des cellules-cibles K-562 . . 43
2.5.1.3 Essai de cytotoxicité 44
2.5.2 Évaluation de la réponse mitogénique des cellules T à la PHA et à la CON A 45
2.5.2.1 Préparation des lymphocytes 46
2.5.2.2 Stimulation des lymphocytes 46
2.5.3 Dosage de l'interleukine-2 (IL-2) 47
2.5.3.1 Préparation des cellules 47
2.5.3.2 Préparation des CTLL 48
2.5.4 Évaluation des cellules CD4+, CD8+ et CD57+ 49
2.5.4.1 Préparation et marquage des lymphocytes . 50
2.5.5 Compte total et compte différentiel . . . 51

2.6 INSTRUMENT DE MESURE PSYCHOLOGIQUE 51
2.6.1 La mesure de stress psychologique (MSP) . 52

2.7 TESTS STATISTIQUES 53

3. RÉSULTATS 55

3.1 STRATÉGIES D'ANALYSE 56

3.2 RÉSULTATS OBTENUS POUR L'ÉCHANTILLON TOTAL (104 SUJETS) 56
3.2.1 Variables socio-démographiques 56
3.2.2 Paramètres immunitaires 57
3.2.2.1 Stimulation blastique avec la PHA et la CON A 60
3.2.2.2 Activité cytotoxique des cellules NK (ACNK) 60
3.2.2.3 Dosage de l'Interleukine (IL-2) 63
3.2.2.4 Mesures quantitatives 63
3.2.2.4.1 Nombre de leucocytes et de lymphocytes . . 63
3.2.2.4.2 Pourcentage des cellules CD4+, CD8+ et CD57+ 64

3.2.3 Paramètre psychologique: la MSP 70
3.2.4 Corrélation entre la MSP et les paramètres immunitaires chez la population totale 73

3.3 RÉSULTATS OBTENUS POUR L'ÉCHANTILLON PAIRÉ (72 SUJETS) 82
3.3.1 Variables socio-démographiques 82
3.3.2 Paramètres immunitaires 82
3.3.2.1 Réponse blastique à la PHA et à la CON A . 82

3.4 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS 82

4. **DISCUSSION** 86

4.1 VÉRIFICATION DES HYPOTHÈSES 88

4.1.1 MSP: changement observé entre les temps T0 et T1 88
4.1.2 Immunité: changements observés entre les temps T0 et T1 89

4.2 MSP: VALIDITÉ DE LA MESURE DU STRESS PSYCHOLOGIQUE 94

CONCLUSIONS 96

REMERCIEMENTS 99

BIBLIOGRAPHIE 103

ANNEXES 115

LISTE DES TABLEAUX

RÉSULTATS

TABLEAU I : Répartition de la population étudiée selon le diagnostic clinique 58

TABLEAU II : Stade clinique des femmes du groupe Cancer 59

TABLEAU III : Stimulation blastique à la PHA et à la CON A (Échantillon total) 61

TABLEAU IV : Quantification des lymphocytes et des leucocytes (Échantillon total) 65

TABLEAU V : Pourcentage de cellules CD4+, CD8+ et CD57+ (Échantillon total) 66

TABLEAU VI : Nombre absolu de CD4+ et CD8+ (Échantillon total) 67

TABLEAU VII : MSP: Scores moyens obtenus par chacun des groupes aux temps T0 et T1 (Échantillon total) 72

TABLEAU VIII : Corrélations entre la MSP et les paramètres immunitaires (Échantillon total) 77

TABLEAU IX : Corrélations entre la MSP et les paramètres immunitaires chez les patientes ayant une augmentation de stress 78

TABLEAU X : Corrélations entre la MSP et les paramètres immunitaires chez les patientes ayant une diminution de stress 79

TABLEAU XI : Évolution de la MSP: avant et après chirurgie 84

TABLEAU XII : Évolution des paramètres immunitaires: avant et après chirurgie (Échantillon total) 85

LISTE DES FIGURES

REVUE DE LITTÉRATURE

FIGURE I : Les cellules immunitaires 15

FIGURE II : Activation de l'axe sympathique-adréno-médullaire (SAM) 34

FIGURE III : Activation de l'axe hypothalamo-pituito-adrénocortical (HPAC) 36

FIGURE IV : Influence directe du système nerveux . . . 35

RÉSULTATS

FIGURE V : Stimulation blastique: PHA et CON A (Échantillon total) 62

FIGURE VI : Pourcentage de cellules CD4+ et CD8+ Moyenne et erreur standard (Échantillon total) 68

FIGURE VII : Nombre absolu de CD4+ et CD8+ Moyenne et erreur standard (Échantillon total) 68

FIGURE VIII : Pourcentage de cellules CD57+ Moyenne et erreur standard (Échantillon total) 69

FIGURE IX : MSP: Patientes du groupe Bénin (N=67) . . . 73

FIGURE X : MSP: Patientes du groupe Cancer (N=36) . . 74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACNK	:	Activité cytotoxique des cellules NK
ACTH	:	Hormone adrénocorticale (Adenocorticotropic hormone)
Ac	:	Anticorps
ADCC	:	Cytotoxicité dépendante des anticorps (Antibody dependent cytotoxicity cell)
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
Ag	:	Antigène
CON A	:	Concanavaline A
CMH	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPAg	:	Cellule présentatrice d'antigène
CPM	:	Coups par minute
^{51}Cr	:	Chromate de sodium
CRH	:	Hormone de libération de la corticotrophine (Corticotropine release hormone)
^{3}H	:	Thymidine tritiée
HIV	:	Virus de l'immunodéficience humaine
HPAC	:	Axe hypothalamo-pituito-adrénocortical
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukine
INF	:	Interféron
K	:	Cellule tueuse (Killer cell)
LGL	:	Grand lymphocyte granuleux (Large granular lymphocyte)
mCi	:	Millicurie
mg	:	Milligramme
mL	:	Millilitre
MSP	:	Mesure de stress psychologique
NK	:	Cellule tueuse naturelle (Natural Killer cell)
PHA	:	Phytohémagglutinine
PMNs	:	Polymorphonucléaires
PNI	:	Psychoneuroimmunologie
RPM	:	Rotations par minute
SAM	:	Axe sympathético-adréno-médullaire
SNA	:	Système nerveux autonome
SNC	:	Système nerveux central
SNS	:	Système nerveux sympathique
Tc	:	Lymphocyte T cytotoxique
Th	:	Lymphocyte T auxiliaire (T helper)
Ts	:	Lymphocyte T suppressive
U	:	Unité
μCi	:	Microcurie
μg	:	Microgramme
μL	:	Microlitre

SOMMAIRE

L'anticipation d'un diagnostic de cancer du sein constitue un événement stressogène important. Selon les hypothèses suggérées par les travaux de recherche en psychoimmunologie, un état de stress aigu peut provoquer une immunosuppression. L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets de cet événement stressogène sur certaines composantes de l'immunité cellulaire. Il s'agit d'un protocole quasi-expérimental où cent trois femmes présentant une masse suspecte au sein (âge: 36 à 70) ont été rencontrées avant la biopsie et après l'annonce du diagnostic.

À chaque rencontre des analyses immunologiques (PHA, CON A, CD4+, CD8+, CD57+, % lympho, ADNK) nombre de leucocytes et une mesure de stress psychologique utilisant la MSP ont été effectuées. Trente-six femmes ont reçu un diagnostic de cancer (stade I et II). Nos résultats démontrent que l'anticipation d'un diagnostic de cancer est en effet un événement stressant et que l'annonce du diagnostic est suivie d'une diminution significative de l'état de stress quel que soit le diagnostic.

Nos résultats permettent d'observer certaines corrélations entre la mesure de stress psychologique (MSP) et les divers paramètres immunologiques étudiés.

INTRODUCTION

Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont démontré qu'une grande variété de facteurs psychosociaux tel le deuil, la séparation, les examens académiques, le chômage peuvent provoquer des effets nocifs sur la santé.

Selon les différentes hypothèses proposées par les travaux de recherche en psychoneuroimmunologie, un état de stress soutenu peut être associé à une dysfonction du système immunitaire et devenir une menace pour le maintien de la santé. Par ailleurs, il est reconnu qu'un diagnostic initial de cancer du sein constitue un événement stressogène important occasionnant l'apparition de détresse psychologique.

L'objectif principal de cette étude consiste à évaluer les effets du stress psychologique sur certaines composantes de l'immunité cellulaire.

Notre approche cherche à répliquer et surtout, à préciser les résultats déjà rapportés quant aux effets du stress sur l'immunité cellulaire observés chez diverses populations cliniques.

Nous allons donc vérifier la possibilité qu'une immunosuppression puisse être induite par un événement générant un état de stress aigu. Nos hypothèses sont les suivantes: 1) l'annonce du diagnostic d'une masse suspecte au sein

représente un stresseur aigu; 2) une situation stressante est accompagnée d'une immunosuppression dont le niveau est proportionnel au stress perçu; 3) une amélioration de l'état de stress est accompagnée d'une amélioration de l'immunosuppression.

À cet effet, nous effectuerons premièrement un survol des composantes de l'immunité. Par la suite nous définirons le concept de stress et l'état de stress. Le premier chapitre se terminera par une synthèse des différentes études effectuées en psychoneuroimmunologie ainsi que par une description générale des hypothèses suggérées quant aux mécanismes par lesquels le système nerveux peut influencer la réponse immunitaire.

Les chapitres suivants portent sur la présentation des étapes expérimentales in vitro permettant d'évaluer le niveau de stress et ses répercussions sur les paramètres immunitaires ainsi que sur les résultats obtenus et leur interprétation.

REVUE DE LITTÉRATURE

1. REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire a pour fonction principale la surveillance et la défense de l'organisme contre tout agent étranger. Il existe deux types d'immunité qui sont étroitement reliés, l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B qui proviennent de la moëlle osseuse sont responsables de l'immunité humorale tandis que les lymphocytes T lesquels se différencient dans le thymus, sont responsables de l'immunité cellulaire, (Borysenko 1987, Roitt *et al.*, 1989).

1.1.1 Les cellules de l'immunité

Plusieurs populations cellulaires et cytokines sont mobilisées dans la défense de l'organisme (Figure 1). Cependant les cellules du système immunitaire les plus importantes sont les leucocytes communément appelés globules blancs. Les leucocytes se divisent en deux grandes catégories 1) les cellules phagocytaires impliquées dans l'immunité non-spécifique et 2) les lymphocytes responsables de l'immunité spécifique.

1.1.1.1 Les monocytes/macrophages

Les monocytes/macrophages sont des mononucléaires. Les macrophages proviennent de la moëlle osseuse et constituent les phagocytes mononucléés les plus matures tandis que monocyte est le nom donné à la cellule dans sa forme primaire alors

qu'elle réside dans le flot sanguin. En entrant dans les tissus le monocyte devient macrophage.

La fonction principale des macrophages est le phagocytose. Les macrophages agissent aussi comme cellule présentatrice d'antigène (CPAg), en association avec les produits des gènes de classe 2 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aux lymphocytes T auxiliaires et ont la capacité de libérer de très nombreuses substances (composant du complément, interféron, IL-1) pouvant moduler les réponses immunitaires.

Par la sécrétion de cytokines, ces cellules interviennent à plusieurs niveaux dans les réactions immunologiques à médiation cellulaire comme l'activation des lymphocytes T et le phénomène d'inflammation.

1.1.1.2 **Les cellules NK et K**

Les cellules NK, une sous-classe des cellules immunocompétentes, possèdent la capacité de reconnaître spontanément et de lyser des cellules tumorales et les cellules infectées par des virus ou des bactéries.

Elles sont reconnues comme étant un élément important de la défense de l'hôte contre les infections et semblent jouer un rôle dans la surveillance des cellules néoplasiques particulièrement au niveau des métastases. Ces cellules permettent

de limiter la dispersion des métastases et de limiter la multiplication virale.

Les cellules NK forment une population phénotypiquement très hétérogène.

Les cellules NK sont généralement associées à une troisième population de lymphocytes (LGL). Auparavant elles étaient dites cellules nulles car elles ne possèdent ni marqueur des cellules T ou B (Herberman *et al.*, 1979).

Les cellules K sont impliquées dans le phénomène de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Ici la lyse dépend de la présence des anticorps (Ac) spécifiques toutefois l'ADCC demeure un phénomène d'immunité non-spécifique. Ces cellules ressemblent aux cellules NK, la seule différence réside au niveau du mécanisme de reconnaissance. Les cellules K possèdent des sites de fixation du fragment Fc des immunoglobulines de classe G (IgG) qui leur permettent d'entrer en contact avec une cellule cible recouverte d'IgG et de lyser cette cellule.

1.1.1.3 **Les polynucléaires**

Les polynucléaires (ou granulocytes) représentent 60 à 70% des leucocytes sanguins, et sont classés selon la réaction de leurs granules à des colorants histologiques en trois

catégories, 1) les neutrophiles, 2) les éosinophiles et 3) les basophiles.

Les neutrophiles (polymorphonucléaires ou PMNs) représentent 90% des polynucléaires circulants. Ils ont une durée de vie relativement courte et une capacité de synthèse réduite. Leur principale fonction est la phagocytose chez l'adulte.

Les éosinophiles (2-5% des leucocytes) peuvent effectuer la phagocytose bien que ce ne soit pas là leur principale fonction. Elles possèdent une haute activité métabolique. Lorsque stimulés les éosinophiles libèrent le contenu enzymatique de leurs granules à l'extérieur de la membrane plasmique afin de défendre l'organisme contre les micro-organismes trop grands pour être phagocytés (par exemble les parasites). Ces cellules produisent aussi une histaminase qui diminue la réponse inflammatoire.

Les basophiles représentent moins de 0,2% des leucocytes. Ils sécrètent de l'histamine et d'autres substances qui augmentent la perméabilité vasculaire durant les réponses inflammatoires ce qui facilite la diffusion extravasculaire des cellules immunocompétentes (ex.: macrophage). Les basophiles sont aussi impliqués dans les réactions allergiques.

1.1.1.4 **Les lymphocytes B**

Les lymphocytes B sont des cellules effectrices des réponses immunitaires de type humoral. Ils constituent environ 5 à 15% des cellules lymphoïdes circulantes et leur classification s'effectue selon le type d'immunoglobulines (Ig) qu'ils synthétisent à leur surface. Chez l'être humain, il existe 5 classes majeures d'immunoglobulines: IgG, IgM, IgA, IgE et IgD.

Les Ig constituent les récepteurs spécifiques pour un Ag donné. Les lymphocytes B produisent et sécrètent des anticorps (AC) hautement spécifiques à l'Ag qui a engendré leur formation. Les anticorps (cellules à mémoire) circulent dans le sang ainsi que dans les liquides biologiques du corps en vue d'assurer une surveillance anti-infectieuse et neutraliser les Ag pouvant s'y trouver.

1.1.1.5 **Les lymphocytes T**

L'immunité à médiation cellulaire spécifique implique les lymphocytes T. Ces cellules produisent des lymphokines et sont divisées en trois (3) catégories, 1) les lymphocytes T cytotoxiques (Tc), 2) les lymphocytes T auxiliaires (Th), 3) les lymphocytes T suppressives (Ts) (Paul 1989).

Les cellules T cytotoxiques (CD8+) se lient à la cellule cible et la détruisent; les cellules T auxiliaires (CD4+) augmentent les réponses humorales et cellulaires par

l'entremise de cytokines qu'elles produisent tandis que les cellules T suppressives (CD8+) réduisent les réponses immunitaires.

Les cellules T cytotoxiques et T auxiliaires sont incapables de lier l'Ag libre, ces cellules reconnaissent l'Ag en association avec les produits des gènes de classe 1 (cellules Tc) ou 2 (cellules Th) du CMH exprimés à la surface des cellules cibles. Les cellules Ts, quant à elles, peuvent lier l'Ag libre.

Les CPAg présentent l'Ag dégradé aux lymphocytes T; au contact de l'Ag les lymphocytes T seront activés ce qui entraîne la sécrétion de plusieurs cytokines (INTERFÉRON, INTERLEUKINE-2, INTERLEUKINE-4, facteur de croissance et de différentiation). Ces cytokines interviennent au niveau de l'activation de plusieurs cellules telles les lymphocytes Tc, les macrophages, les cellules K, et induisent la production d'Ac par les lymphocytes B et la prolifération des lymphocytes T.

Les lymphocytes Tc peuvent aussi reconnaître une cellule cible exprimant les molécules de classe 1 du CMH et l'Ag spécifique. Lorsque la cellule cible est fixée, il s'en suit une modification de sa perméabilité qui occasionne son éclatement.

1.1.2 Analyses quantitatives

Deux mesures sont généralement utilisées pour évaluer le nombre des différentes cellules immunocompétentes permettant d'estimer l'efficacité du système immunitaire de l'hôte. Tout d'abord, la quantification du nombre total des globules blancs sanguins (leucocytes) et de lymphocytes totaux. En second lieu, l'examen phénotypique des pourcentages relatifs des sous-classes de cellules immunocompétentes (% Th, % Tc et Ts, ratio CD4+/CD8+ % NK).

Il faut cependant préciser que les variations des nombres absolus ou des pourcentages relatifs peuvent être statistiquement significatives mais demeurer à l'intérieur des limites normales biologiques et cliniques.

Selon Cohen (1987), la signification et l'interprétation des changements quantitatifs demeurent controversées puisque les altérations observées dans le nombre de cellules immunitaires pourraient refléter davantage une redistribution des cellules plutôt qu'une destruction de ces mêmes cellules.

Plusieurs facteurs biologiques et physiologiques peuvent influencer le nombre de ces cellules. Par exemple plusieurs auteurs ont montré que la nutrition, l'exercice physique, le statut hormonal, les médicaments, le cycle menstruel, le cycle circadien (Abo *et al.*, 1981) et les

variations saisonnières peuvent influencer le nombre de cellules immunocompétentes.

Il importe donc de bien contrôler les facteurs physiologiques (Geiser 1989) et d'inclure des mesures fonctionnelles de l'immunité en plus des diverses mesures quantitatives d'usage afin de bien évaluer l'ensemble du système immunitaire.

1.1.3 Les mesures fonctionnelles

Selon Kiecolt-Glaser et Glaser (1992) les mesures de l'activité fonctionnelle des cellules immunitaires sont plus sensibles au stress psychologique que les mesures quantitatives.

La méthode la plus répandue pour mesurer la transformation blastique des lymphocytes, implique l'exposition des lymphocytes (séparés sur Ficoll-Isopaque) à des mitogènes telles la phytohémagglutinnine (PHA) et la concanavaline A (CON A) (Bovbjerg 1991; Dunn AJ, 1989). Dans ce test les lymphocytes sont cultivés en présence d'un mitogène dans un milieu auquel on ajoute de la thymidine radioactive (3H*). Les lymphocytes sont activés et incorporent la 3H* dans le milieu. La quantification de la radioactivité incorporée évaluée par scintigraphie est proportionnelle à la transformation blastique des lymphocytes (Kiecolt-Glaser et Glaser 1985).

L'activité cytotoxique des cellules NK permet d'évaluer la défense naturelle du système immunitaire. Pour ce faire, les cellules NK sont cultivées en présence de cellules-cibles (K-562) préalablement marquées au chrome radioactif. Lorsqu'une cellule cible est détruite par les cellules NK elle relargue le chrome radioactif dans le surnageant où il peut être mesuré. L'ACNK est fréquemment utilisé dans les études en psychoimmunologie (Baron *et al.*, 1990) et constitue un bon indice de l'efficacité du système immunitaire.

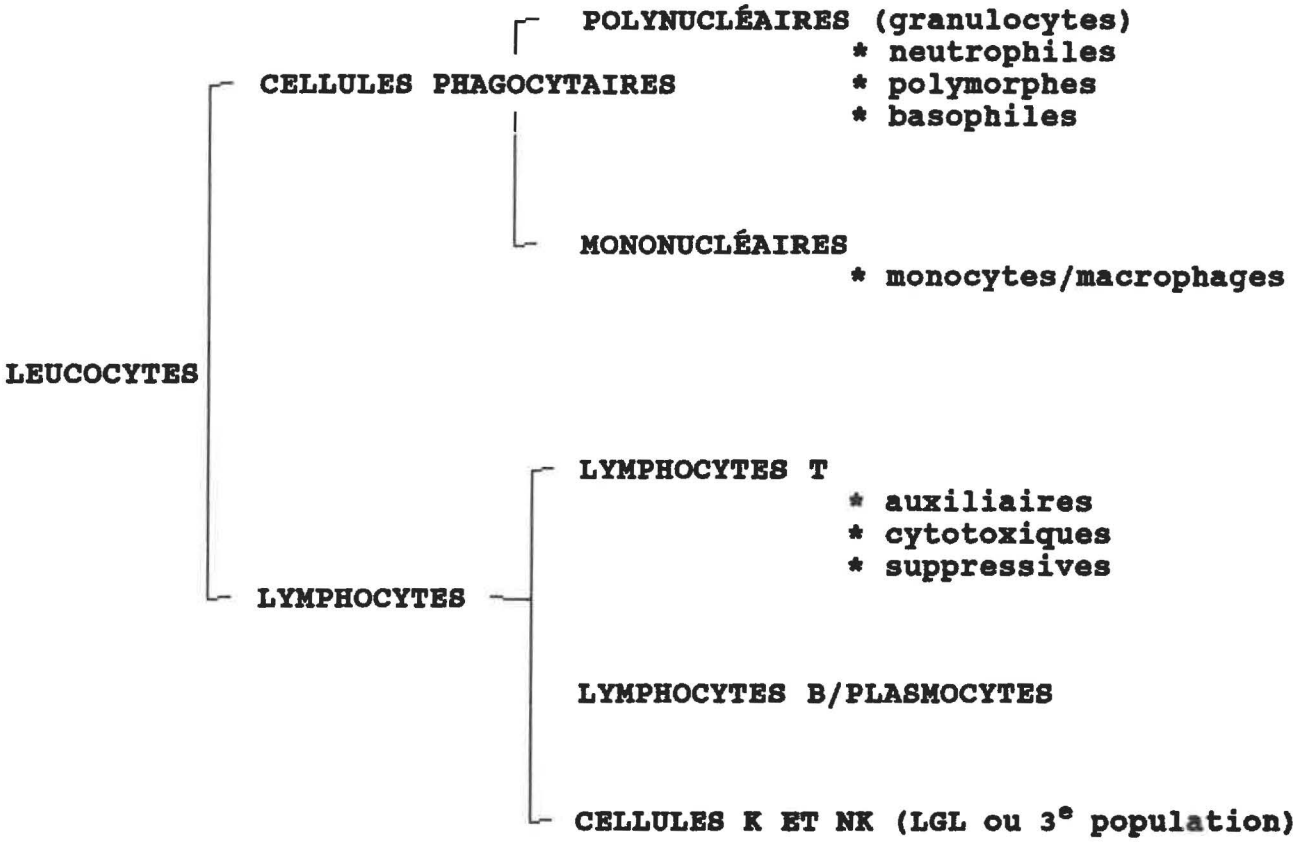
Certaines cellules immunes sécrètent des facteurs solubles appelés interleukines lesquels permettent une communication entre les cellules du système immunitaire. Ainsi lors de la blastogénèse il est possible d'effectuer un dosage d'IL-2 ou de ses récepteurs afin d'évaluer l'habileté des lymphocytes T à sécréter cette cytokine.

Plusieurs de ces mesures se sont révélées sensibles au stress psychologique. La réponse blastique des lymphocytes T après stimulation avec des mitogènes (PHA et CON A) s'avère être la plus sensible suivie dans l'ordre par l'évaluation de l'activité des cellules NK et par le titrage des IgA sécrétoires (Biondi et Pancheri 1987).

Daruna et Morgan (1990) considèrent les mesures fonctionnelles comme étant des mesures valables en tant qu'in-

dice d'immunocompétence et soulignent les nombreuses difficultés quant à leur interprétation.

FIGURE I : Les cellules immunitaires


LEUCOCYTES
CELLULES PHAGOCYTAIRES
POLYNUCLÉAIRES (granulocytes)
* neutrophiles
* polymorphes
* basophiles
MONONUCLÉAIRES
* monocytes/macrophages
LYMPHOCYTES
LYMPHOCYTES T
* auxiliaires
* cytotoxiques
* suppressives
LYMPHOCYTES B/PLASMOCYTES
CELLULES K ET NK (LGL ou 3e population)

1.2 LE STRESS PSYCHOLOGIQUE

Les études de Selye (1950, 1951-56, 1973, 1974, 1975, 1980, 1982, 1983) ont permi d'élaborer le concept de stress. Le mot stress évoque plusieurs réalités bien différentes. En fait, il en existe un grand nombre (Lazarus 1966, Selye 1975). Le mot stress définit tantôt l'événement stressant (interne ou externe) tantôt l'état de celui qui est stressé. En effet, le mot stress est fréquemment associé à la frustration, l'anxiété, la peur, l'échec que l'on éprouve lors d'un conflit. Ce qui explique la controverse entre le stress éprouvé et le stresseur.

1.2.1 Définition du stress

Selon Selye (1974) "Le stress est la réponse non-spécifique que donne le corps à toute demande qui lui est faite". Ainsi pouvons-nous distinguer entre l'effet qui est l'état de stress et la cause qui correspond à l'agent stresseur.

Le stress constitue la réponse du corps et permet à l'individu de réagir aux événements en maintenant son équilibre (homéostasie).

Certains auteurs (Lazarus 1966, Lazarus et Monat 1977) précisent qu'un état de stress apparaît si l'individu perçoit non seulement l'événement comme étant néfaste mais qu'il considère que cet événement est trop important pour qu'il puisse y faire face par ses propres moyens. Ces auteurs établissent

une relation entre les concepts de stress et d'adaptation au stresseur. Selon eux les effets du stress dépendent des stratégies d'adaptation qu'utilisera l'individu pour faire face à la situation stressante.

Il importe de souligner que le stress souvent perçu comme néfaste peut également s'avérer agréable. Une joie intense occasionne une réaction de stress qui sera perçue comme plaisante.

1.2.2 L'état de stress

Tout individu soumis à un agent stresseur réagit selon sa propre perception de ce stresseur; ainsi l'état de stress représente l'expérience subjective de se sentir stressé.

Lemyre et Tessier (1988) définissent l'état de stress comme étant une réponse de type émotionnel correspondant à un état de tension interne, d'inconfort ou de malaise.

Dès 1931 Cannon souligne l'importance du stress subjectif en tant que réponse d'urgence de l'individu en phase d'adaptation.

Les théoriciens en psychologie se réfèrent aux travaux de Mason (1975) et de Frankenhaueser (1982) pour définir l'état de stress. Pour Lévi (1975) l'état de stress psychologique fait

référence à une discordance entre la présence de réaction neuroendocrinienne et l'émission d'un comportement socialement acceptable, tandis que pour Janis (1982, 1983) cet état apparaît comme une réaction à un danger ou une menace.

Plusieurs chercheurs tentent d'évaluer l'état de stress (Dérogatis et Lipman 1973, Friedman 1992, Lazarus 1991) en se servant de mesures symptomatiques, de listes de stresseur (Holmes et Raye 1967) ou d'échelles d'anxiété et de dépression. Certains chercheurs optent principalement pour des mesures évaluant l'expérience subjective de se sentir stressé (Cohen 1983, Lefebvre et Stanford 1985, Lemyre et Tessier 1988). Ces mesures sont élaborées à partir de populations non-cliniques et possèdent une distribution normale. Parmi celles-ci notons la mesure de stress psychologique (MSP) qui a été utilisée dans le cadre de notre étude.

1.2.3 La mesure de stress psychologique (MSP)

Afin d'évaluer l'expérience subjective de stress Lemyre et collaborateurs (1990) ont élaboré la mesure de stress psychologique (MSP) qui porte notamment sur les aspects de la réponse de stress comprenant la perception par l'individu de son état physiologique, comportemental et cognitivo-affectif. La MSP présente une spécificité plus élevée que l'indice de détresse.

Les travaux de validation de la MSP ont nécessité une quinzaine d'études. Les données recueillies permettent d'affirmer que la MSP constitue une mesure fiable et valide de l'état psychologique de stress (Lemyre 1990).

La MSP ne mesure pas un état pathologique mais bien l'état de se sentir stressé, elle possède une très grande variance dans les populations normales ce qui en fait un instrument de mesure sensible à de faibles changements d'état.

1.3 PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE

Jusqu'à présent nous avons fait un rapide survol des composantes du système immunitaire (section 1.1) et nous avons tenté de définir ce qu'est le stress et l'état de stress (section 1.2), cela nous amène à parler de la psychoneuroimmunologie (PNI).

La psychoneuroimmunologie constitue un secteur de pointe en recherche ainsi qu'un nouveau domaine interdisciplinaire. Cette discipline étudiant les interactions existantes entre le psychique et l'immunité cherche à identifier les mécanismes psychophysiologiques par lesquels le comportement psychologique peut affecter l'immunité et ce, jusqu'à provoquer la maladie. Plusieurs auteurs ont présenté une revue critique des recherches en psychoimmunologie (Ader *et al.*, 1991, Ader et Cohen 1993, Biondi et Kotzalides 1990, Calabrese *et al*,. 1987,

Danzler et Kelley 1989, Geiser 1989, Kaplan 1992, Khansari 1990, Lavia et Workman 1991, O'Leary 1990, Vingerhoests 1991, Weisse 1992, et Workman et Lavia 1987a).

Les recherches des dernières années suggèrent que le système immunitaire soit intégré à d'autres systèmes physiologiques et qu'il soit sensible aux changements du système nerveux central aussi bien qu'à ceux des fonctions endocrines lesquels reflètent les états psychologiques d'un individu. Certaines recherches récentes ont relancées l'intérêt que suscite l'influence des facteurs psycho-sociaux sur l'apparition de la maladie incluant le cancer, les maladies auto-immunes et les maladies infectieuses (Coe et Levine 1991, Jemmott et Locke 1984).

La PNI semble relativement récente pourtant les relations observées entre psychologie et immunité ne datent pas d'hier.

1.3.1 Historique

La première observation scientifique démontrant une relation entre des troubles émotionnels et la présence d'une immunosuppression fut publiée en 1919 par Ishigami (Ishigami 1919). Auparavant la démarche suggérant une influence du psychique sur l'immunité était plutôt intuitive; Galeno au deuxième siècle avait déjà constaté la prédisposition à la

maladie chez des femmes mélancoliques en comparaison avec des femmes de type sanguin.

Vers les années 1950, Alexander (1950) suggère que les facteurs psycho-sociaux causent ou du moins prédisposent à plusieurs maladies.

Selye (1956) donne un élan à la recherche en décrivant une relation évidente entre l'activité cérébrale, le système endocrinien et l'immunité. Les études de Selye furent celles qui permirent les observations systématiques des effets du stress sur l'immunité. Après avoir exposé des animaux à un stress physique, il observe une diminution des lymphocytes et une perte de résistance aux agents infectieux. Les études animales subséquentes démontrèrent que le stress provoque des diminutions dans la production d'Ac, dans les activités fonctionnelles des cellules Tc, Th et des cellules NK, une diminution de la réponse blastique des lymphocytes T aux mitogènes et plusieurs autres effets immunosuppresseurs. (Monjan 1981).

Le terme même de psychoneuroimmunologie apparaît seulement vers les années 80 (Ader 1981, Solomon 1981).

1.3.2 Principales études chez l'humain

Certaines études rapportent une diminution de la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T et les cellules NK

chez des sujets dont le niveau de stress est élevé (Green *et al.*, 1978, Locke *et al.*, 1984). Les études qui seront mentionnées dans les prochaines sections nous permettront une meilleure compréhension des effets du stress sur l'immunocompétence de l'hôte.

1.3.2.1 **Deuil et séparation**

Bartrop (1977) examine la réponse des lymphocytes T après stimulation à la PHA et à la CON A chez des hommes dont l'épouse atteinte de cancer se trouve en phase terminale. La réponse blastique est significativement diminuée 3 et 6 semaines après le décès de l'épouse. Aucune différence n'a pu être démontrée dans le nombre de lymphocytes T ou B, la concentration des immunoglobulines et des auto-Ac ainsi que dans la concentration des hormones thyroïdiennes, pituitaires et adrénocorticales fréquemment associées aux fonctions immunitaires.

Cependant plusieurs études (Irwin et Daniels 1987, 1988, Kiecolt-Glaser 1987, Linn *et al.*, 1984, Schleifer *et al.*, 1983) ont démontré l'effet immunosuppresseur de la séparation ou du deuil par l'observation d'une diminution de la réponse blastique des lymphocytes T (stimulés avec PHA et CON A), de l'ACNK ainsi que des pourcentages de cellules NK et CD4+ (Th).

1.3.2.2 **Examens académiques**

Dorian *et al.*, (1980) étudient plusieurs fonctions immunitaires chez des étudiants (médecine) en périodes d'examens. Chez les sujets présentant un haut niveau de stress, les chercheurs observent au cours des deux semaines précédant les examens que la transformation blastique en présence de PHA et de CON A est réduite et que l'ACNK est diminuée. Cependant le compte total de leucocytes et des lymphocytes totaux est significativement élevé. Deux semaines après les examens la réponse blastique à la PHA revient à la normale pendant que les autres paramètres demeurent stables.

Des études similaires portant sur le taux de sécrétion d'IgA salivaires sont effectuées par Jemmott (1983), McClelland (1980), Mouton *et al.* (1990), Stone *et al.* (1987). Durant la période d'examens les chercheurs observent une diminution de taux d'IgA. Mouton et Fillion (1990) déplorent les limites associées à l'immunité humorale lorsqu'on tente de la relier au stress psychologique (manque de sensibilité, variance).

Kiecolt-Glaser (1984, 1985) évalue la réponse immunitaire (IgA, ACNK, INF) chez des étudiants en période d'examens. Aucune différence significative n'est observée dans les taux d'IgA, cependant l'ACNK et la production d'interféron (INF) par les leucocytes stimulés avec la CON A diminuent (Glaser *et al.*, 1985, 1986, 1987, 1990).

Une diminution de la blastogénèse est observée pendant la première et la quatrième semaine suivant les examens (Workman et Lavia, 1987b). Au cours de la sixième semaine les réponses immunitaires redeviennent similaires à celles obtenues chez le groupe contrôle (étudiants sans examens).

1.3.2.3 **Facteurs psycho-sociaux et maladie**

Chez plusieurs sujets exposés à un même agent infectieux, la résistance individuelle explique que certains seront malades d'autres non. De la même façon certaines études cherchent à déterminer la susceptibilité d'être malade en regard des événements stressants dans la vie d'un individu. Généralement les sujets manifestant des signes de maladie rapportent un nombre plus élevé de situations stressogènes que les sujets en bonne santé (Ramirez *et al.*, 1989).

Plusieurs chercheurs tentent de relier l'incidence du cancer à l'existence de facteurs psycho-sociaux (Derogatis 1979; Greer 1979; Shekelle 1981). Ainsi Levy *et al.* (1985) examine les paramètres immunologiques dans une étude où l'objectif est d'évaluer l'influence des facteurs psychologiques sur l'incidence de cancer du sein (stade précoce I et II). Les patientes ayant un haut niveau de fatigue et qui perçoivent moins de support de leur environnement social possède une ACNK moins élevée. Des études subséquentes (Levy 1987, 1990) démontrent sensiblement les mêmes résultats.

La réponse blastique des lymphocytes T après stimulation à la PHA et à la CON A semble donc représenter un bon indice immunitaire à mettre en relation avec le stress. Biondi (1987) compare ce paramètre chez des patientes atteintes de cancer du sein (stade I et II) avec des femmes ayant une tumeur bénigne après l'annonce du diagnostic. Aucune différence n'est observée entre les deux groupes.

Bovbjerg *et al.* (1990) étudie l'impact de l'hospitalisation (pour recevoir un traitement de chimiothérapie) sur la réponse blastique (PHA) des lymphocytes T de patients cancéreux. Ces chercheurs observent que l'anxiété est plus élevée lors de l'hospitalisation et la réponse blastique est diminuée.

Le rôle possible des facteurs psycho-sociaux dans l'apparition de la maladie ainsi que le rôle fondamental du système immunitaire est largement discuté par Solomon (1985, 1987, 1989). Bovbjerg discute de la PNI et de ses implications en oncologie dans un article publié en 1991.

Le cancer n'est certes pas la seule maladie à laquelle les chercheurs se sont arrêtés, le sida constitue lui aussi un secteur de recherche en pleine effervescence. Ironson *et al.* (1990), en comparant des patients HIV+ et HIV- n'observent aucune différence dans la réponse blastique à la PHA. Chez les deux groupes l'attente du diagnostic (l'anticipation) est

accompagnée d'une réponse blastique à la baisse alors qu'elle retourne à la normale trois semaines après l'annonce du diagnostic et ce, chez les deux groupes. Biondi *et al.* (1987) et Fillion *et al.* (1993) observent également que l'annonce du diagnostic n'affecte pas la réponse blastique à la PHA. Antoni *et al.* (1990) précisent cependant que la perception du diagnostic est liée à la réponse blastique à la PHA.

1.3.2.4 **Autres études**

Ces études reliant le stress et l'immunité permettent de vérifier l'hypothèse selon laquelle une situation stressogène est accompagnée d'une immunosuppression.

Les recherches en PNI sont très nombreuses et portent sur plusieurs autres paramètres que ceux énumérés dans cette section, entre autres les études reliant la dépression et l'immunité (Brown 1991; Darko 1991; Kronfol et House 1989; Tondo 1988; Udelman 1991), le type de personnalité et l'immunité, les stresseurs chroniques et l'immunité (Arnetz 1987, 1990; Dorian *et al.*, 1985; Kedem *et al.*, 1992; Kiecolt-Glaser 1987), ou encore les groupes de soutien, support social et l'immunité (Baron 1990; Fawzy 1990; Thomas *et al.*, 1985).

L'immunité semble être fréquemment influencée par certains facteurs psychologiques, mais la question qui reste à débattre est: "par quels mécanismes l'état psychologique peut-

il modifier l'efficacité du système immunitaire?" C'est à cette question que la prochaine section tentera de répondre.

1.4 INTERACTIONS ENTRE LE SYSTÈME NERVEUX ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Plusieurs études ont prouvé que le stress psychologique ou physique peut altérer le fonctionnement du système immunitaire. À la fin des années 50, des chercheurs ont mis en évidence les relations existantes entre le système nerveux central (SNC) et le système immunitaire, en démontrant le rôle de l'hypothalamus dans les interactions entre le comportement, le stress et l'immunité (Spitzer *et al.*, 1978; Stamitz *et al.*, 1986; Stein *et al.*, 1985; Syvalahti *et al.*, 1985; Szentivanyi et Fiup 1958).

Ces travaux de recherche ont permi de vérifier que certaines lésions provoquées dans la région antérieure de l'hypothalamus (Ado et Goldstein 1973; Keller et Stein 1980; Keller *et al.*, 1982; Payan et McGillis 1986) amènent des modifications de la réponse immunitaire humorale mais surtout cellulaire (Roszman 1982). La réponse blastique des lymphocytes cultivés en présence de mitogènes est fortement inhibée ainsi que leur activité cytotoxique (Keller *et al.*, 1987; Keller et Stein 1980; Nareicka et Levy 1980).

1.4.1 Les hypothèses

Il existe plusieurs hypothèses basées sur des évidences expérimentales suggérant une communication directe entre le système nerveux et le système immunitaire, en voici quelques-unes selon Dunn (1989):

1- Les réponses immunitaires peuvent être modifiées par conditionnement
2- Des lésions provoquées dans certaines régions du cerveau peuvent modifier les réponses immunitaires
3- Des animaux stressés expérimentalement démontrent des modifications immunitaires importantes ainsi qu'une susceptibilité aux développements de cancers
4- L'activation du système immunitaire est corrélée avec les altérations neuro-physiologiques, neuro-chimiques et neuro-endocriniennes de l'activité des cellules du cerveau.

On sait également que le développement du thymus se révèle dépendant de l'intégrité de la crête neurale (Bockman 1984) et de certaines fonctions neuro-endocriniennes (Payan 1984).

Une hypothèse existe selon laquelle le SNC pourrait contrôler directement le système immunitaire à l'aide de la production et la sécrétion d'interleukines par des cellules du cerveau (Fontana 1983).

Certaines cellules du système nerveux ou du système immunitaire partagent un certain nombre d'Ag (Payan 1984) ce qui permettrait une communication entre les deux systèmes. On sait également que les leucocytes portent plusieurs récepteurs fonctionnels pour une vaste variété de neuro-peptides, neuro-transmetteurs et certaines hormones (Besedowsky *et al.*, 1979).

Plusieurs cytokines sécrétées par des leucocytes influencent le SNC, par exemple l'IL-1 induit une augmentation de la prolifération des lymphocytes et des niveaux d'hormones adrénocorticales (ACTH) (Besedowski *et al.*, 1979).

Plusieurs chercheurs soutiennent que les lymphocytes sécrètent des substances reconnues comme étant associées au SNC comme l'ACTH et les endorphines (Cotman *et al.*, 1987; Husband 1993; Raskova *et al.*, 1987; Shavit *et al.*, 1985) et que les cellules dendritiques du cerveau sécrètent de l'IL-1 (Cotman *et al.*, 1987).

Des chercheurs ont démontré que l'IL-2 stimule la prolifération des cellules nerveuses (Payan 1984). Riley (1981) affirme que les hormones surrénaliennes sont les premières hormones impliquées dans la modulation des facteurs psycho-sociaux sur l'immunité (Riley 1981a, Riley *et al.*, 1981b).

D'autres recherches suggèrent que les hormones associées à l'activation physiologique provoquée par le stress modifient la réponse immunitaire. Les corticoïdes sont reconnues pour leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur ainsi que pour leur capacité d'inhiber le métabolisme et la prolifération des lymphocytes (Borysenko et Borysenko 1982; Jemmott et Locke 1984).

1.4.2 Les modèles proposés

Toutes ces informations permettent d'affirmer qu'il existe une communication entre les deux systèmes. Deux modèles sont déjà proposés, tout d'abord la théorie la plus traditionnelle opte pour la médiation neuro-endocrinienne ce qui constitue une voie indirecte (Asterita 1985; Frankenhauser 1983; Henry et Stephen 1977; Levine et Ursin 1980; Syvalahti 1985).

Deuxièment une théorie plus récente suggère plutôt une voie directe et propose une interaction entre le système nerveux et le système immunitaire sans la participation des glandes endocriniennes (O'Leary 1990).

1.4.2.1 **Médiation neuro-endocrinienne**

La médiation neuro-endocrinienne s'effectue à travers l'activation de deux axes principaux: 1) l'axe sympathique-adréno-médullaire ou SAM et 2) l'axe hypothalamo-pituito-adrénocortical ou HPAC. Ce dernier est de loin le plus connu.

Le SAM est défini comme étant le système de l'effort tandis que le HPAC représente le système de détresse (Frankenhauser 1983).

1.4.2.1.1 Activation de l'axe sympathique-adréno-médullaire (SAM)

Lorsque le stress active le SNC via l'hypothalamus il s'en suit une mobilisation de la branche sympathique du SNA, le SNS amène une stimulation des glandes médullo-surrénales ce qui occasionne la libération de catécholamines (adrénaline et nor adrénaline) (O'Leary 1990).

La libération des catécholamines provoque une redistribution des lymphocytes T et une diminution de leur capacité fonctionnelle, elle entraîne également une cascade d'événements endocriniens (augmentation de gastrine, rénine, etc.) (Borysenko 1987; O'Leary 1990).

1.4.2.1.2 Activation de l'axe hypothalamo-pituito-adrénocorticol (HPAC)

Le stress provoque une stimulation du SNC ce qui amène l'hypothalamus à sécréter le CRH (hormone de libération de la corticotrophine). Le CRH stimule le lobe antérieur de l'hypophyse à libérer l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui agit sur le cortex des surrénales en vue de libérer les corticoïdes. Que ce soit un stress physique ou psychologique on

observe une nette augmentation de la sécrétion de CRH (au-dessus de sa valeur normale) et donc par l'effet cascade une augmentation des niveaux d'ACTH et de corticoïdes (cortisol chez les humains et les primates).

Selon Meuleman et Katz (1985) les corticoïdes ont un effet immunosuppresseur. Leur administration résulte en une diminution du nombre de lymphocytes T dans le flot sanguin occasionné par une redistribution des cellules (Fauci et Dale 1975), une détérioration de l'IL-2 (Gillis *et al.*, 1979) et une réduction de la réponse blastique après stimulation à la PHA (Gordon et Nouri 1981).

Les corticoïdes stimulent la glucogénèse afin d'augmenter les réserves d'énergie, ils inhibent la réponse inflammatoire, détruisent les lymphocytes et diminuent la production d'Ac.

1.4.2.2 **Influence directe du système nerveux**

Après qu'un stresseur eût mobilisé le SNC, le SNA est sollicité en vue d'activer sa branche sympathique. Le SNS possède une innervation directe avec les organes, ce qui occasionne l'activation de ces derniers: augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de la tension musculaire, de l'activité mentale et bien d'autres effets ayant

pour but de limiter les dépenses d'énergie et de préparer l'organisme à affronter un danger.

L'innervation directe du SNS aux organes lymphoïdes fut démontrée chez la souris par Williams *et al.* en 1981. Fujiwara *et al.* (cités par Jemmott et Locke 1984) ont identifié des connexions directes entre l'hypothalamus et les organes lymphoïdes. Des inhibitions de l'immunité cellulaire et humorale ont été provoquées par des lésions effectuées sur l'hypothalamus (Stein *et al.*, 1976) chez des animaux.

Les figures II, III et IV illustrent les relations que nous venons d'énumérer entre le SNC et la réponse immunitaire.

FIGURE II : Activation de l'axe sympathique-adréno-médullaire

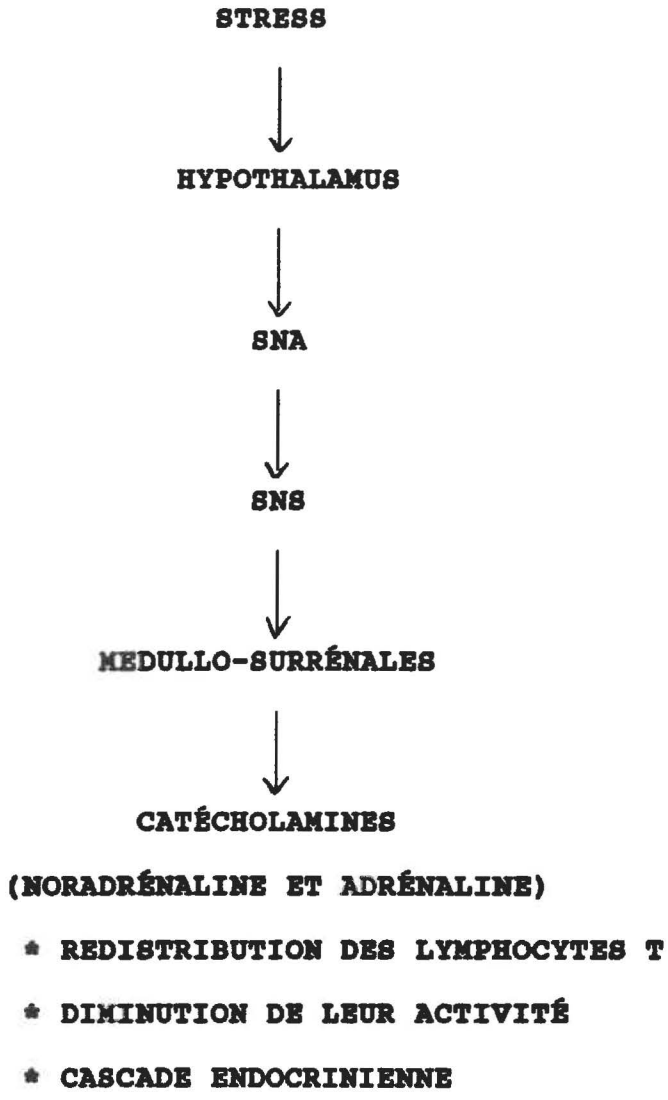

STRESS
HYPOTHALAMUS
SNA
SNS
MEDULLO-SURRÉNALES
CATÉCHOLAMINES
(NORADRÉNALINE ET ADRÉNALINE)
* REDISTRIBUTION DES LYMPHOCYTES T
* DIMINUTION DE LEUR ACTIVITÉ
* CASCADE ENDOCRINIENNE

FIGURE III : Activation de l'axe hypothalamo-pituito-adrénocortical (HPAC)

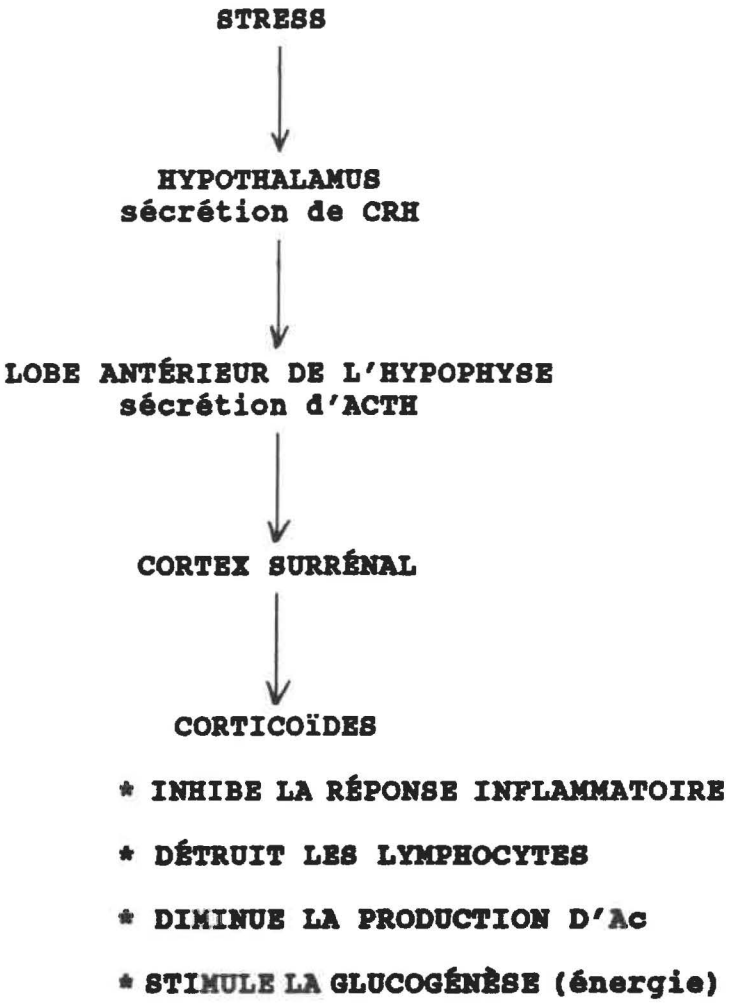
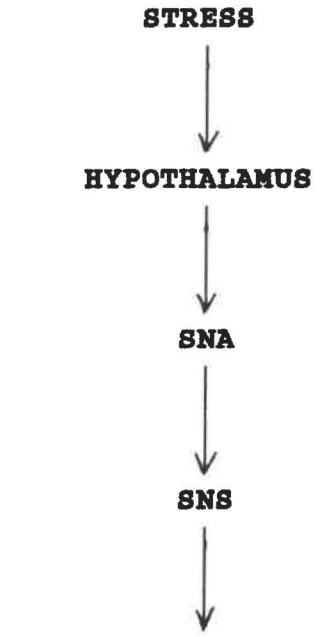

STRESS
HYPOTHALAMUS
sécrétion de CRH
LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE
sécrétion d'ACTH
CORTEX SURRÉNAL
CORTICOÏDES
* INHIBE LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE
* DÉTRUIT LES LYMPHOCYTES
* DIMINUE LA PRODUCTION D'Ac
* STIMULE LA GLUCOGÉNÈSE (énergie)

FIGURE IV : Influence directe du système nerveux



INNERVATIONS DIRECTES

* **AUGMENTE PRESSION ARTÉRIELLE**
* **AUGMENTE RYTHME CARDIAQUE**
* **AUGMENTE TENSION MUSCULAIRE**
* **AUGMENTE ACTIVITÉ MENTALE**

MATÉRIEL ET MÉTHODE

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 PROTOCOLE

Ce protocole de recherche comporte trois (3) temps:

le temps 0: Avant la chirurgie et l'annonce du diagnostic (mesures immunologiques et psychologiques)

le temps 1: 4 semaines après la chirurgie et l'annonce du diagnostic (mesures immunologiques et psychologiques)

le temps 2: 6 mois après la chirurgie (mesures psychologiques seulement).

Chaque sujet est rencontré à un minimum de 2 reprises selon les temps définis ci-dessus.

Le principal objectif de cette étude est de déterminer l'effet du stress psychologique sur certaines composantes de l'immunité cellulaire.

2.2 MODE DE RECRUTEMENT

Le recrutement des sujets s'est effectué à l'Hôpital Notre-Dame (HND) de février 91 à mars 92, et à l'Hôpital St-Luc (HSL) de septembre 91 à mars 92. Deux cent quatre-vingt-trois (283) femmes hospitalisées en vue de l'évaluation d'une masse suspecte au sein ont été rencontrées. Le projet d'étude leur était proposé et elles étaient invitées à y participer à titre de sujet volontaire. Le projet d'étude comportant un minimum de

deux (2) temps, il était impératif de faire réaliser aux sujets l'importance de participer réellement aux deux temps. En cas de doute il s'avérait préférable de s'abstenir de participer à l'étude en raison des coûts importants associés aux tests immunologiques.

Soixante et une (61) de ces femmes ont refusé de participer à cette étude et cent deux (102) étaient non-admissibles selon les critères d'inclusion pré-établis. Donc, cent vingt (120) femmes ont accepté de participer et se sont formellement engagées en signant un formulaire de consentement (Annexe I). À ce même moment une rencontre était planifiée avec Mme Lise Fillion, psychologue responsable de l'évaluation des paramètres psychologiques.

Seize (16) de ces cent vingt (120) femmes ont été éliminées par la suite, les causes impliquées étaient non participation au deuxième temps, non correspondance aux critères d'inclusion. L'échantillon final comprend donc cent quatre (104) sujets. Environ 75% de ces sujets proviennent de l'HND et 25% de l'HSL. En ce qui concerne le diagnostic de malignité on retrouve les mêmes proportions indépendamment de l'hôpital d'attache.

2.3 SUJETS ET CRITÈRES D'INCLUSION

L'échantillon est constitué à partir d'une population de femmes présentant une masse suspecte au sein et dont le diagnostic n'est pas encore établi.

Critères généraux d'inclusion:

1- être une femme de race blanche (caucasienne);
2- résider dans la région de Montréal ou des environs;
3- s'engager sur une base volontaire à participer à l'ensemble de la recherche (3 temps) et participer à un minimum de deux (2) temps;
4- accepter la non-consommation d'alcool, de médicaments (incluant l'aspirine) ou toute autre médication immuno-suppressive durant les 24 heures précédant chaque prélèvement;
5- ne pas présenter de maladie infectieuse active, ni de changement récent de l'état de santé à chaque prélèvement.

Critères spécifiques d'inclusion:

1- absence d'histoire antérieure de cancer;
2- traitement conservateur ou mastectomie partielle;
3- bilans immunologiques doivent précéder les traitements de chimiothérapie, ou autre traitement adjuvant comme la radiothérapie;
4- avoir un pronostic médical favorable, i.e. maladie loco-régionale selon le classement TNM; stade T1-T2, N0-N1, M0

(absence de métastases). Le choix de ces stades cliniques permet de prévenir un déficit immunitaire causée par la maladie elle-même.

2.4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Cette étude comprend 2 temps de mesures immunologiques et psychologiques (Temps: T0 et T1) et un troisième temps de mesures psychologiques seulement (Temps: T2). Dans ce mémoire nous rapporterons seulement les résultats des tests effectués aux temps T0 et T1.

Les données ont été recueillies par certains intervenants, les mesures psychologiques ont toujours été recueillies par la même psychologue (L. Fillion) et les tests immunologiques effectués par la même personne (R. Piché). Les prélèvements sanguins, en vue de l'évaluation immunologique, ont été effectués par des infirmières rattachées selon le cas à l'Hôpital Notre-Dame ou St-Luc.

Dès l'acceptation à participer au projet, les infirmières du département d'oncologie en sont informées. Le prélèvement sanguin s'effectue entre 6 et 8 heures a.m. afin de contrôler l'effet du rythme circadien. Le sujet est alors à jeûn. Les infirmières utilisent le système conventionnel pour le prélèvement sanguin, 2 tubes verts de 10 mL contenant de l'héparine (un anticoagulant). Les échantillons sanguins ainsi

recueillis sont alors conservés à la température de la pièce et expédiés par taxi jusqu'à l'IAF.

2.5 INSTRUMENTS DE MESURE IMMUNOLOGIQUE

À chacun des temps (T0 et T1), des mesures immunologiques et psychologiques sont évaluées chez tous les sujets participant à l'étude. Une mesure de contrôle de certains facteurs physiologiques (âge, sommeil, santé, etc.) est également administrée. De plus, chaque test immunologique possède un contrôle normal afin de valider les résultats à l'interne.

2.5.1 Évaluation de l'activité des cellules NK

Pour évaluer l'activité cytotoxique des cellules NK nous avons utilisé la méthode conventionnelle faisant appel aux cellules NK humaines provenant du sang périphérique et où la stimulation s'effectue in vitro en présence des cellules cibles les K-562.

2.5.1.1 Préparation des cellules effectrices

Les cellules effectrices sont isolées du sang périphérique. Les tubes de sang frais sont centrifugés à 1800 RPM (Centrifugeuse Centra-8R, I.E.C., Mass., U.S.A.) pendant 10 minutes. Puis on récolte l'anneau obtenu et on y ajoute du milieu RPMI-1640 (Gibco, Grand Island, N.Y., U.S.A.) et le tout est placé sur un gradient de Ficoll (Sigma, St-Louis, Miss., U.S.A.). Après une centrifugation de 25 minutes à 1500 RPM, on

prélève l'anneau de lymphocytes à l'interphase. Cette suspension cellulaire est lavée à deux (2) reprises avec du milieu RPMI-1640 (Gibco, Grand Island, N.Y., U.S.A.). La concentration cellulaire est alors ajustée à 4 x 10^6 cellules viables par mL à l'aide de l'exclusion au bleu de trypan (0,5% dans du PBS, dans du milieu RPMI-1640 contenant 10% de sérum fétal de veau (Gibco, U.S.A.).

Le milieu RPMI-1640 est additionné de 25 mM d'hepes buffer, 4 mM de L-glutamine, et d'antibiotiques (Pénicilline 100 U/mL, Streptomycine 100 µg/mL, gentamicine 10 µg/mL). Le sérum fétal de veau est décomplémenté en le chauffant durant 1 heure à 56°C.

2.5.1.2 **Préparation des cellules-cibles K-562**

Cette lignée cellulaire est maintenue dans un milieu RPMI-1640 contenant 10% de sérum fétal de veau; 2 passages par semaine sont effectués.

Les cellules K-562 proviennent d'une lignée permanente issue d'une leucémie myélomateuse humaine et elles sont utilisées comme cellules cibles. Environ 3 x 10^6 cellules sont centrifugées 10 minutes à 1400 RPM. Les cellules sont resuspendues dans 0,5 mL de RPMI-1640 contenant 10% de sérum fétal de veau. À cette suspension on ajoute une dose de 100 µCi de chrome radioactif (activité spécifique de 2 mCi/mg, ICN,

Irvine). Les cellules sont incubées 90 minutes à 37°C + 5% de CO_2. Les cellules sont ensuite lavées à deux reprises avec du milieu RPMI-1640. La concentration cellulaire est ajustée à 1 x 10^5 cellules viables par mL.

2.5.1.3 **Essai de cytotoxicité**

Cent microlitres de lymphocytes (cellules effectrices) sont distribués dans un plateau de 96 puits à fond rond (Linbro, Flow Laboratories inc., McLean, Virginia, U.S.A.). Quatre dilutions par sujets sont effectuées, chacune des dilutions étant en triplicata (4 x 10^6; 2 x 10^6; 1 x 10^6; 5 x 10^5).

Les cellules K-562 (cellules-cibles) sont ajoutées à raison de 100 µL par puits. Ainsi nous obtenons des rapports cellules effectrices/ cellules cibles de 40:1, 20:1, 10:1, 5:1. Le plateau est centrifugé 2 minutes à 1000 RPM pour permettre un meilleur contact entre les cellules effectrices et les cellules cibles.

Le plateau est incubé 18 heures à 37°C + 5% de CO_2 et centrifugé 10 minutes à 1000 RPM (Centrifugeuse PR-6, I.E.C., Needham, Mass., U.S.A.).

Le surnageant est récolté à l'aide de buvards Skatron Instruments (Skatron, Sterling, VA.) et l'évaluation de la

radioactivité se fait à l'aide d'un compteur à scintillation gamma (Modèle 310, Beckman, Toronto, Ontario, Canada).

L'activité des cellules NK est proportionnelle au pourcentage de lyse. On peut calculer l'activité à l'aide de la formule suivante:

$$\% \text{ de lyse: } \frac{\text{CPM échantillon - CPM spontané}}{\text{CPM maximum - CPM spontané}} \times 100$$

où CPM, i.e. coups par minute, est l'unité de mesure de la radioactivité; CPM échantillon désigne la moyenne des 3 comptes effectués pour chaque dilution de l'échantillon (i.e. chaque sujet); CPM spontané représente le taux de radioactivité des cellules cibles en l'absence des cellules effectrices, c'est le relargage spontané de chrome radioactif par les cellules K-562; CPM maximum correspond au taux de radioactivité évalué lors de la lyse complète des cellules cibles K-562 en présence de RPMI-1640 + 3% de SDS.

2.5.2 Évaluation de la réponse mitogénique des cellules T à la PHA et à la CON A

La phytohémagglutinine (PHA) et la concanavaline A (CON A) sont des lectines mitogéniques qui proviennent de diverses plantes et qui stimulent la prolifération des cellules T. En mesurant le taux d'incorporation de thymidine radioactive

dans l'ADN des lymphocytes lors de la prolifération on réussit à évaluer la réactivité des lymphocytes T. Les concentrations des mitogènes utilisés ont été déterminées à l'aide d'une courbe permettant de vérifier la dose-réponse optimale pour chacun.

2.5.2.1 **Préparation des lymphocytes**

Les lymphocytes du sang périphérique sont isolés sur gradient de Ficoll (densité .1077, Sigma, St-Louis, Miss., U.S.A.) comme décrit précédemment pour l'activité des cellules NK. Leur nombre est ajusté à 1 x 10^6 cellules par mL dans du RPMI complet contenant du 2-mercaptoéthanol (2MC) fraîchement dilué 1/1000 (i.e. 40 µL de 2 MC 1/1000 pour 10 mL de RPMI complet.

2.5.2.2 **Stimulation des lymphocytes**

Les mitogènes sont ajoutés à raison de 100 µL pour 1 mL de lymphocytes. De cette suspension, 100 µL sont distribués en triplicata (donc 300 µL au total) dans un plateau de 96 puits à fond plat (Linbro Flow Laboratories inc., McLean, Virginia, U.S.A.). Pour la PHA (Wellcome Diagnostics, Dartford, England) une concentration de 25 µg par mL de PBS a été utilisée (Concentration finale de 2,5 µg); pour la CON A (Calbiochem-Behring Corp., La Jolla, CA.) une concentration de 100 µg par mL de PBS (concentration finale de 10 µg/puits) a été utilisée.

Après une incubation de 48 heures à 37°C + 5% de CO_2 50 µL de thymidine radioactive dilué 1/50 dans du PBS sont ajoutés aux puits (1 uCI/puits). On procède ensuite à une incubation de 18 heures dans les mêmes conditions que la précédente. On récolte alors les cellules sur filtre à l'aide du système Harvester. Les filtres sont mis sécher durant un minimum d'une heure à 65°C. On transfère alors les filtres dans les fioles auxquelles sont ajoutés 7 mL de toluène popop (168 mL de Liquifluor (Nen research products, Boston, Mass., U.S.A.)) dans 4 L de toluène à scintillation (Fischer, Nepean, Ontario, Canada). Chaque fiole est placée dans un compteur (Modèle LS-1701, Beckman, Toronto, Ontario, Canada) qui évalue la radioactivité en coups par minute (CPM) pour chaque échantillon.

2.5.3 Dosage de l'interleukine-2 (IL-2)

L'IL-2 est une cytotoxine importante impliquée dans l'activation et la prolifération des cellules T. Ce sont les cellules T qui sécrètent l'IL-2 en présence des CPAg (cellules présentatrices d'antigènes).

2.5.3.1 Préparation des cellules

Les lymphocytes du sang périphérique isolés sur gradient de Ficoll sont également utilisés dans cette technique. Un (1) mL de lymphocytes (1 x 10^6 cellules/mL) est distribué dans chaque puits d'un plateau de 24 puits. Cent (100) µL de chacun des 2 mitogènes y sont ajoutés (PHA 2,5 µg/puits et CON

A 10 μg par puits: concentration finale). Certains puits contenant seulement les lymphocytes non-stimulés sont utilisés comme contrôle. Après une incubation de 24 heures à 37°C + 5% de CO_2, les surnageants sont prélevés, placés dans des micro-tubes (Eppendorff) et congelés à -80°C.

2.5.3.2 **Préparation des CTLL**

Les CTLL sont des clones de cellules T cytotoxiques dérivés de souris C57Bl/6. La croissance de cette lignée dépend essentiellement de la présence d'IL-2.

Les CTLL sont cultivés à de très faibles concentrations en milieu RPMI contenant 1% d'acides aminés essentiels (Gibco, Grand Island, N.Y., U.S.A.), 1% de pyruvate de sodium (Gibco) 10% d'IL-2 (Collaborative Research inc., Bedford, Mass., U.S.A.) et du 2-mercaptoéthanol.

La veille du test la concentration des CTLL est ajustée à 2 x 10^6 cellules par 10 mL de milieu complet. Le tout est placé dans un P2 et gardé à 37°C + 5% de CO_2.

Le jour du test, les CTLL sont centrifugés à 1500 RPM durant 7 minutes, le culot est lavé à 2 reprises avec du RPMI complet contenant 10% de sérum fétal de veau. Les CTLL sont alors resuspendus dans un milieu complet SANS IL-2, cette étape est nécessaire afin de rendre plus sensibles les CTLL à l'IL-2.

On incube les CTLL durant 1 1/2 heure à 37°C + 5% de CO_2. Après 3 lavages, on resuspend dans du milieu RPMI + 10% de sérum fétal de veau. Les CTLL sont ajustés à 1 x 10^6 cellules par mL.

Les surnageants prélevés précédemment sont décongelés (voir section 2.5.3.1). On prépare des plateaux de 96 puits. À chaque puits sont ajoutés 50 µL de RPMI complet SANS IL-2. On ajoute 50 µL de surnageant stimulé ou non-stimulé ou encore le standard d'IL-2 (250 unités/mL) dans les puits respectifs.

On ajoute ensuite 50 µL de CTLL (1 X 10^6 cellules/mL). Ensuite on effectue des dilutions 1:2. On incube durant 20 heures à 37°C + 5% de CO_2. La thymidine tritiée est ajoutée à la fin de la période d'incubation (50 µL pour une dose de 1 µCI par puits). Une autre incubation, celle-ci de 5 heures s'effectue dans les mêmes conditions. On procède ensuite à la récolte des cellules sur filtre à l'aide du système Harvester et on mesure l'incorporation de thymidine avec un compteur β.

2.5.4 Évaluation des cellules CD4+, CD8+ et CD57+

On évalue le nombre de cellules CD4+, CD8+ et CD57+ à l'aide d'une technique d'immunofluorescence directe faisant appel à des anticorps monoclonaux spécifiques. Les cellules T auxiliaires expriment le CD4 tandis que les cellules T cytotoxiques et suppressives expriment le CD8. En ce qui concerne l'Ac anti-CD57, le fournisseur indique qu'il permet d'évaluer le

nombre de cellules NK, il importe de souligner que cet Ac ne se lie pas exclusivement aux cellules NK mais également à des monocytes et des polymorponucléaires. Fawzy *et al.* (1989) utilisent le CD57 pour déterminer le pourcentage de Grands Lymphocytes Granuleux (LGL) et le CD56 pour évaluer le nombre de cellules NK. Les Ac ont été achetés chez Amac Inc. (Westbrook, ME).

2.5.4.1 **Préparation et marquage des lymphocytes**

Un compte total des leucocytes est effectué à l'aide d'une pipette Thomas, puis on ajuste le nombre de leucocytes à 5000 par mm^3 de sang en ajoutant du PBS. On distribue dans 3 tubes 100 μL de sang, un tube pour l'échantillon, un tube de contrôle négatif isotypique et un tube contrôle normal. Les anticorps sont ajoutés à l'échantillon (20 μL d'Ac), l'AC anti-CD4 est couplé à la fluorescéine (vert) tandis que l'AC anti-CD8 est couplé à la phycoérythrine (rouge). Au contrôle négatif isotypique on ajoute 20 μL d'Ac IgG1, on ajoute également 180 μL de PBS. Aux tubes contrôles on ajoute 200 μL de PBS. Les tubes sont vortexés et incubés 15 minutes à la température de la pièce. Le même procédé s'applique pour le marquage des cellules au CD57, l'Ac anti-CD57 est couplé à la fluorescéine (vert).

Une solution de lyse est ajoutée aux tubes. Lorsque le mélange devient translucide (environ 5 minutes après l'ajout de la solution), on ajoute une solution d'arrêt qui empêche

l'effet de lyse de se propager aux leucocytes. Les tubes sont centrifugés 3 minutes à 400 G et lavés 2 fois avec du PBS. Le culot obtenu est resuspendu dans 400 µL de PBS (si l'analyse s'effectue le même jour) ou de paraformaldhéhyde 1% (si l'analyse se fait dans les jours suivants). L'échantillon est ensuite analysé au cytofluoromètre (EPICS, Coulter, Canada).

2.5.5 Compte total et compte différentiel

Le compte total est une technique usuelle très répandue et s'effectue systématiquement lors de prélèvements sanguins dans les hôpitaux. Elle permet d'établir le nombre de leucocytes contenus dans un (1) mm^3 de sang.

Le compte différentiel évalue le pourcentage de différentes catégories de leucocytes. À partir d'un frottis sanguin que l'on colore (Leukostat, Fisher diagnostics) cent (100) leucocytes sont comptés au microscope optique, parmi ceux-ci des granulocytes, des lymphocytes, des monocytes, des éosinophiles, des basophiles. Le nombre de ces différents types de cellules comptés sur les 100 leucocytes nous donne le pourcentage de chaque catégorie.

2.6 INSTRUMENT DE MESURE PSYCHOLOGIQUE

Diverses mesures psychologiques ont été recueillies aux temps 0 (pré-diagnostic) et 1 (post-diagnostic). Dans le

cadre de ce mémoire, nous nous préoccuperons seulement des données concernant la mesure de stress psychologique.

2.6.1 La mesure de stress psychologique (MSP)

La MSP est une mesure d'auto-évaluation qui est couramment utilisée pour évaluer le niveau de stress à partir de l'expérience subjective de se sentir stressé. Il importe de se rappeler que cet instrument ne mesure pas un état pathologique quelconque mais bien l'état de stress.

Pour ce faire, un questionnaire est présenté à chaque personne qui évalue sa réponse et l'encercle sur une échelle de type Likert (échelle continue) allant de 1 à 8 ce qui correspond à "Pas du tout" jusqu'à "Énormément".

Dans cette étude, le test comprenant 25 items, à chacun des items le sujet évalue le niveau correspondant à son état depuis les 4 ou 5 derniers jours.

On obtient le score brut final en additionnant les scores de chacun des items. Donc, plus un score est élevé, plus l'impression de se sentir stressé est élevée. La moyenne de stress de la population normative (pour une population similaire à celle étudiée ici) telle que définie par Lemyre, Tessier et Fillion est un score de 77 (score brut). Cette population est constituée de femmes provenant de la région de Québec dont l'âge

varie entre 18 et 65 ans et dont le revenu annuel varie entre $20,000 et $30,000. Une reproduction du questionnaire de la Mesure de stress psychologique se retrouve en annexe II.

2.7 TESTS STATISTIQUES

Des analyses statistiques univariées ont été effectuées afin de comparer les moyennes des différents paramètres immunologiques et de la MSP. Le test t de Student a été utilisé pour les comparaisons entre les deux groupes Cancer et Bénin (échantillon total). Toutefois le test t pairé a été choisi pour les analyses sur la population pairée. Lors de la comparaison des moyennes entre les temps 0 et 1, le test de Student pairé a été utilisé, considérant uniquement les résultats provenant des patientes ayant participé aux deux temps (T0 et T1).

Un analyse de corrélation a été effectuée afin d'étudier la relation entre le score de MSP et les paramètres immunitaires. Pour ce faire, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Spearman.

De plus, deux analyses de variance ont été effectuées pour chaque paramètre immunitaire en utilisant le score de MSP comme variable indépendante. Une première en subdivisant la MSP (temps 0) en 3 catégories utilisant les tertiles (bas, moyen, élevé) et une deuxième, en subdivisant la différence de MSP (MSP

temps 1 - MSP temps 0) en 3 catégories (diminuée, stable, augmentée).

RÉSULTATS

3.1 STRATÉGIES D'ANALYSE

Les résultats obtenus au cours de cette étude seront répartis en deux (2) sections. La première se compose de l'échantillon total i.e. les 104 femmes recrutées. Cette section a pour but de déceler la présence de relations significatives entre les différents paramètres immunitaires et la mesure de stress psychologique (MSP) chez les femmes atteintes d'une tumeur cancéreuse (groupe Cancer) et celles ayant une tumeur bénigne (groupe Bénin).

La seconde section porte sur l'analyse des résultats obtenus par les femmes du groupe Cancer en comparaison avec les femmes du groupe Bénin. En fait, afin d'augmenter la validité du protocole, les 36 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer ont été appariées selon l'âge, le statut socio-économique, le revenu et la scolarité avec 36 femmes ayant reçu un diagnostic de tumeur bénigne. Le but de cette section est de minimiser l'impact que pourrait avoir certains facteurs (tel l'âge) reconnus comme pouvant affecter les réponses immunitaires.

3.2 RÉSULTATS OBTENUS POUR L'ÉCHANTILLON TOTAL (104 SUJETS)

3.2.1 Variables socio-démographiques

Le Tableau I contient les informations concernant le diagnostic et l'hôpital d'attache. Ainsi 75% des femmes recrutées le furent à l'Hôpital Notre-Dame (HND) et 25% à

l'Hôpital St-Luc (HSL). L'échantillon final se compose donc de 104 femmes parmi lesquelles 67 ont reçu un diagnostic de tumeur bénigne et 37 un diagnostic de cancer.

Les femmes du groupe Cancer (N=37) ont une moyenne d'âge de 57 ans (37 à 69 ans), elles sont toutes atteintes d'un cancer loco-régional (stade I ou II) à l'exception de la patiente #94. Cette patiente étant au stade III de la maladie, a été exclue de l'étude (Tableau II). Les femmes du groupe Bénin (N=67) ont une moyenne d'âge de 51 ans (36 à 70 ans).

Parmi les deux groupes étudiés nous avons obtenu une différence significative pour l'âge moyen ($P < 0,01$). En ce qui concerne le nombre d'enfant, la scolarité, le statut socio-économique ou le revenu (salaire annuel moyen: $10,000 à $30,000) aucune différence significative n'est constatée entre le groupe Cancer et groupe Bénin.

3.2.2 Paramètres immunitaires

Les paramètres immunitaires se devaient d'être sensiblement les mêmes chez les deux groupes afin de comparer l'influence du stress et non la maladie elle-même. Les résultats obtenus démontrent clairement qu'aucune différence n'est observée entre le groupe Bénin et le groupe Cancer et ceci dans les deux temps soit aux temps T0 et T1. Ce qui confirme la validité du choix des stades précoces de cancer (stades I et II).

TABLEAU I

RÉPARTITION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE
SELON LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET L'HÔPITAL

	HND	HSL	Total
Bénin	50 (64,1%)	17 (65,4%)	67 (64,4%)
Cancer	28 (35,9%)	9 (34,6%)	37 (35,6%)
Total	78 (100,0%)	26 (100,0%)	104 (100,0%)

HND: Hôpital Notre-Dame; HSL: Hôpital St-Luc

TABLEAU II

STADE CLINIQUE DES FEMMES DU GROUPE CANCER

# du sujet	Stade clinique	Classification
6	T1NOMO	I
20	T2N1bMO	II B
22	T1N1bMO	II A
24	T1NOMO	I
32	T1NOMO	I
33	T1NOMO	I
34	T1NOMO	I
38	T1NOMO	I
39	T2N1MO	II B
43	T1NOMO	I
46	T1NOMO	I
49	T1NOMO	I
51	T2N1bMO	II B
54	T1NOMO	I
55	T2NOMO	II A
57	T1NOMO	I
61	T1NOMO	I
65	T1NOMO	I
70	T2NOMO	II A
72	T2NOMO	II A
78	T2NOMO	II A
80	T1NOMO	I
84	T1NOMO	I
85	T2NOMO	II A
86	T1NOMO	I
89	T1NOMO	I
92	T1N1bMO	II A
94	T2NOMO	II A
95	T3N2MO	III A *
97	T2N1bMO	II B
99	T1NOMO	I
102	T2NOMO	II A
108	T2N1MO	II B
111	T1NOMO	I
115	T1NOMO	I
117	T1NOMO	I
119	T2NOMO	II A

du sujet par ordre d'entrée dans l'étude
* sujet exclu

3.2.2.1 Stimulation blastique avec la PHA et la CON A

L'analyse statistique sur la réponse blastique à la PHA et à la CON A ne démontre aucune différence significative entre les deux groupes, Bénin et Cancer, que ce soit avant ou après le diagnostic ($P > 0,05$) (Tableau III). De plus, nous ne pouvons détecter de différence entre le temps 0 et le temps 1, pour ces mêmes variables. Toutefois, le groupe Cancer se distingue par une légère diminution de la réponse à la PHA ainsi qu'à la CON A au temps 1 (Post-diagnostic), (Figure V).

3.2.2.2 Activité cytotoxique des cellules NK (ACNK)

L'ACNK est un paramètre immunitaire fréquemment utilisé pour évaluer la capacité naturelle de l'organisme à se défendre contre la maladie cancéreuse. Au cours de cette étude nous avons éprouvé de sérieuses difficultés à maintenir le taux de relargage spontané à un niveau suffisamment bas pour valider ce test. Un test d'activité des cellules NK est jugé acceptable si, le relargage spontané est égal ou inférieur à 15% lorsque l'on utilise la formule suivante:

$$\frac{\text{CPM Spontané}}{\text{CPM maximum}} \times 100$$

Dans le cadre de cette étude nous avons obtenu en moyenne des résultats variant entre 20 et 30% ce qui est nettement au-dessus de la valeur de 15% jugée valable (O'Leary, 1990). Nous nous voyons donc dans l'obligation de ne pas utiliser les résultats obtenus.

TABLEAU III

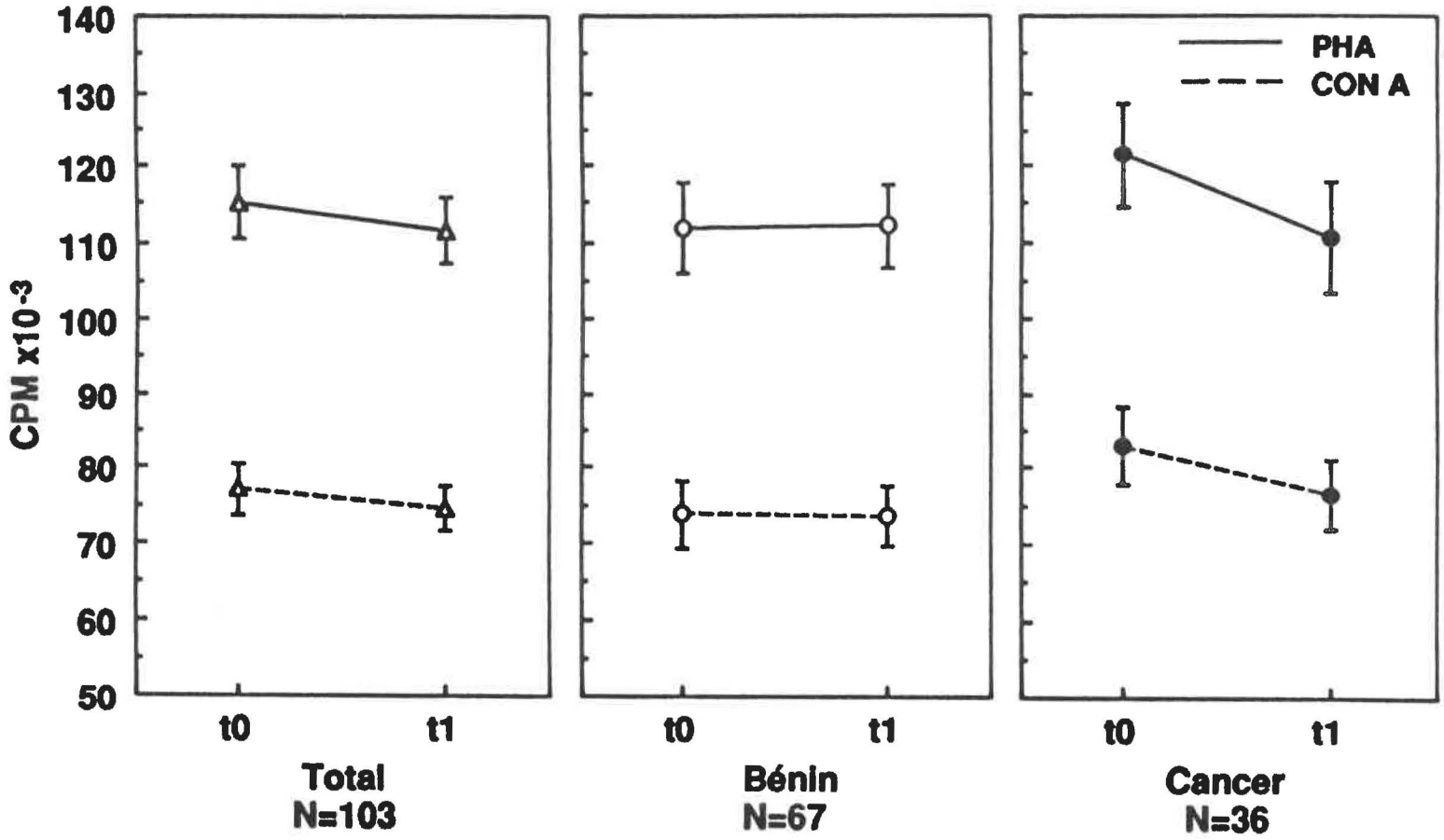
STIMULATION BLASTIQUE À LA PHA ET À LA CON A

ÉCHANTILLON TOTAL (CPM x 10^{-3})

	T0 Pré-diagnostic				T1 Post-diagnostic			
	N	X		S	N	X		S
Bénin								
PHA	66	111,9	±	48,2	63	112,1	±	43,1
CON A	65	73,8	±	35,1	63	73,5	±	31,6
Cancer								
PHA	35	121,5	±	43,4	34	111,0	±	43,1
CON A	35	82,8	±	32,1	34	76,4	±	27,2
Total								
PHA	101	115,2	±	46,6	97	111,7	±	42,9
CON A	100	76,9	±	34,2	97	74,5	±	30,0

X = moyenne; S = écart-type

FIGURE V : Stimulation blastique: PHA ET CON A
(Échantillon total)


140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
CPM x10-3
PHA
CON A
t0
t1
Total
N=103
Bénin
N=67
Cancer
N=36

3.2.2.3 Dosage de l'Interleukine (IL-2)

Ce paramètre a aussi été éliminé, les aliquots d'IL-2 ont dégelés suite à une panne d'électricité, l'Interleukine-2 étant une cytokine extrêmement sensible aux variations de température. Suite à cet événement nous avons effectué un dosage en utilisant la technique de la thymidine tritiée; malheureusement nous n'avons pu qu'observer l'absence d'activité mesurable et ce, malgré la validité du contrôle positif utilisé.

3.2.2.4 Mesures quantitatives

Ces mesures comprennent le compte total de leucocytes, le pourcentage de lymphocytes, les lymphocytes totaux, le pourcentage de cellules CD4+, CD8+ et CD57+ ainsi que le nombre absolu de cellules CD4+ et CD8+.

3.2.2.4.1 Nombre de leucocytes et de lymphocytes

Le nombre de leucocytes évalués par le compte total demeure inchangé chez le groupe Bénin et le groupe Cancer. Par contre, il semble y avoir une légère diminution du compte total des lymphocytes (Tableau IV). Toutefois, ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

D'autre part, le pourcentage de lymphocytes diminue significativement ($P < 0,01$) chez le groupe des tumeurs bénignes entre T0 et T1. Chez les femmes du groupe Cancer les variations sont considérées non-significatives (Tableau IV).

3.2.2.4.2 Pourcentage des cellules CD4+, CD8+ et CD57+

Le tableau V illustre les résultats obtenus par immunofluorescence directe utilisant des Ac monoclonaux. Chez les femmes du groupe Bénin, le pourcentage de cellules CD4+ diminue significativement ainsi que le rapport CD4/CD8. Chez le groupe des femmes ayant un cancer aucune différence n'est observée (Figure VI).

Le nombre absolu de cellules CD4+ et CD8+ diminue seulement chez le groupe des femmes ayant reçu un diagnostic de tumeur bénigne (Tableau VI et Figure VII).

En ce qui concerne les cellules CD57+ les résultats démontrent une augmentation significative chez les deux groupes lorsque l'on compare le temps T1 au temps T0 (Tableau V et Figure VIII).

TABLEAU IV

QUANTIFICATION DES LYMPHOCYTES ET DES LEUCOCYTES

(ÉCHANTILLON TOTAL)

	T0 Pré-diagnostic			T1 Post-diagnostic		
	N	X	S	N	X	S
Bénin						
% lympho	67	41,7 ±	12,7	58	37,6 ±	11,6**
Leuco	64	7444,3 ±	2129,9	61	7381,6 ±	3148,7
Lympho	64	3159,9 ±	1318,8	58	2851,9 ±	2062,7
Cancer						
% lympho	36	41,9 ±	14,3	32	37,0 ±	11,4
Leuco	34	7625,8 ±	2106,8	32	7753,8 ±	2105,3
Lympho	34	3158,3 ±	1391,1	31	2850,6 ±	1117,4
Total						
% lympho	103	41,8 ±	13,3	90	37,4 ±	11,5**
Leuco	98	7507,4 ±	2112,9	93	7509,7 ±	2826,9
Lympho	98	3159,4 ±	1337,2	89	2851,5 ±	1783,7

X = moyenne; S = écart-type; Lympho = Lymphocytes totaux évalués par la formule suivante: % Lympho X Leuco

* P < 0,05
** P < 0,01

TABLEAU V

POURCENTAGE DE CELLULES CD4+, CD8+ ET CD57+

(ÉCHANTILLON TOTAL)

	T0 Pré-diagnostic			T1 Post-diagnostic		
	N	X	S	N	X	S
Bénin						
% CD4+	29	44,8 ± 7,6		39	36,4 ± 9,1**	
% CD8+	29	24,4 ± 6,4		39	23,9 ± 6,2	
CD4/CD8	29	2,1 ± 1,1		39	1,7 ± 0,9**	
% CD57+	44	8,0 ± 4,5		47	12,9 ± 6,6**	
Cancer						
% CD4+	12	41,8 ± 11,4		15	39,7 ± 8,3	
% CD8+	12	21,8 ± 4,6		15	20,7 ± 6,4	
CD4/CD8	12	1,9 ± 0,6		15	2,0 ± 0,5	
% CD57+	24	6,8 ± 3,7		25	11,5 ± 6,8*	
Total						
% CD4+	41	44,0 ± 8,9		54	37,4 ± 8,9**	
% CD8+	41	23,7 ± 5,9		54	23,0 ± 6,4	
CD4/CD8	41	2,0 ± 1,0		54	1,8 ± 0,8*	
% CD57+	68	7,6 ± 4,3		72	12,4 ± 6,7**	

X = moyenne; S = écart-type

* P < 0,05
** P < 0,01

TABLEAU VI

NOMBRE ABSOLU DE CD4+ ET CD8+ ($x10^{-3}$)

(ÉCHANTILLON TOTAL)

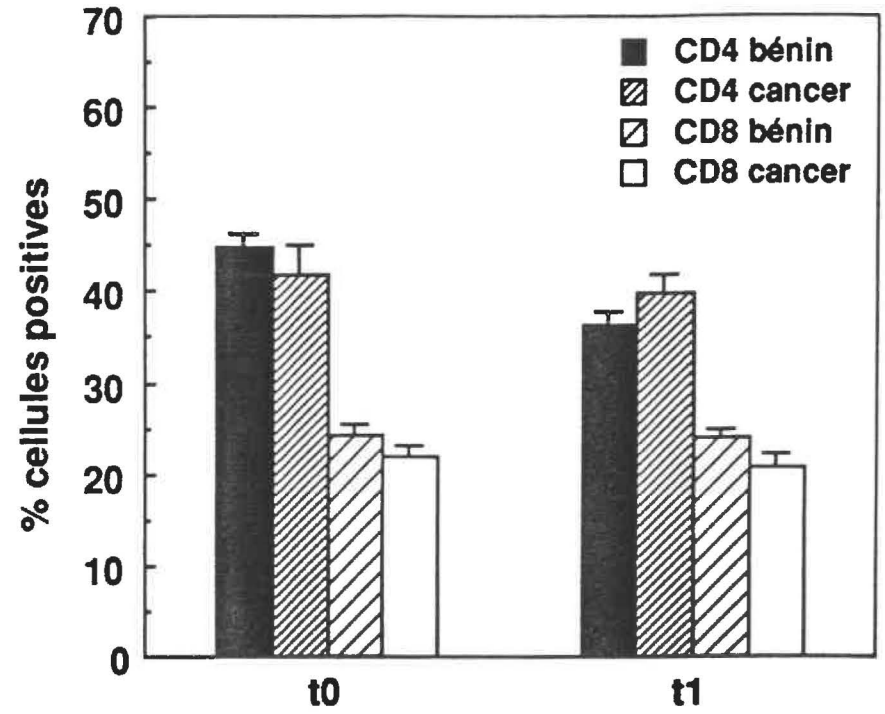
	T0 Pré-diagnostic		T1 Post-diagnostic	
	N	X ± S	N	X ± S
Bénin				
CD4+	29	139,8 ± 68,7	37	93,9 ± 61,1*
CD8+	29	78,6 ± 50,3	37	60,3 ± 32,1*
Cancer				
CD4+	12	129,2 ± 63,3	15	113,1 ± 43,3
CD8+	12	70,7 ± 49,4	15	60,4 ± 37,2
Total				
CD4+	41	136,7 ± 66,6	52	99,5 ± 56,9*
CD8+	41	76,3 ± 49,6	52	60,4 ± 33,3*

X = moyenne; S = écart-type

* P < 0,05
** P < 0,01

FIGURE VI : Pourcentage de cellules CD4+, et CD8+
(Échantillon total)
Moyenne et erreur standard

FIGURE VII : Nombre absolu de cellules CD4+ et CD8+
(Échantillon total)
Moyenne et erreur standard


% cellules positives
70
60
50
40
30
20
10
0
t0
t1
CD4 bénin
CD4 cancer
CD8 bénin
CD8 cancer

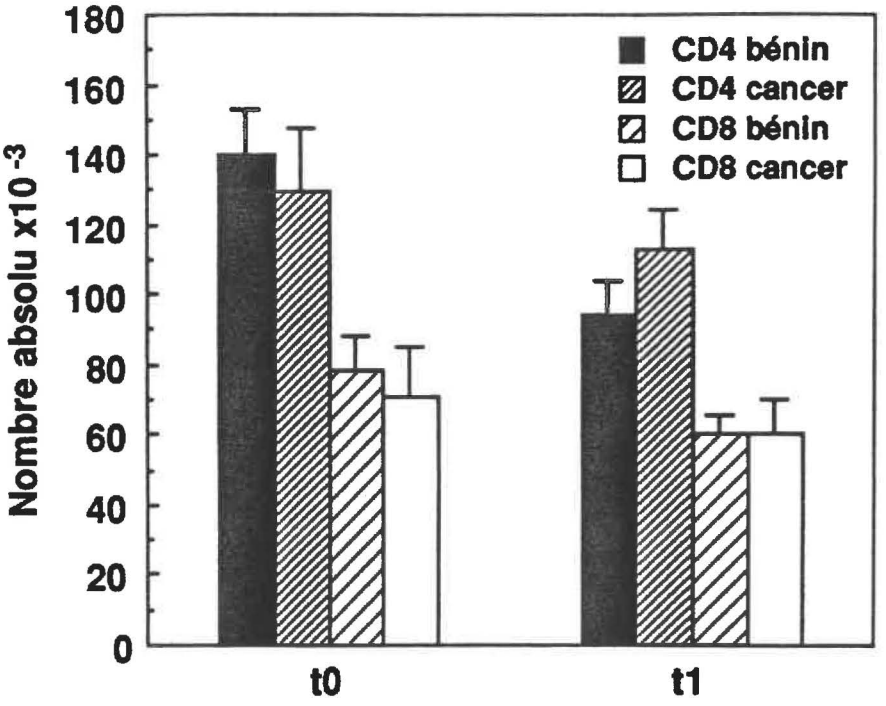
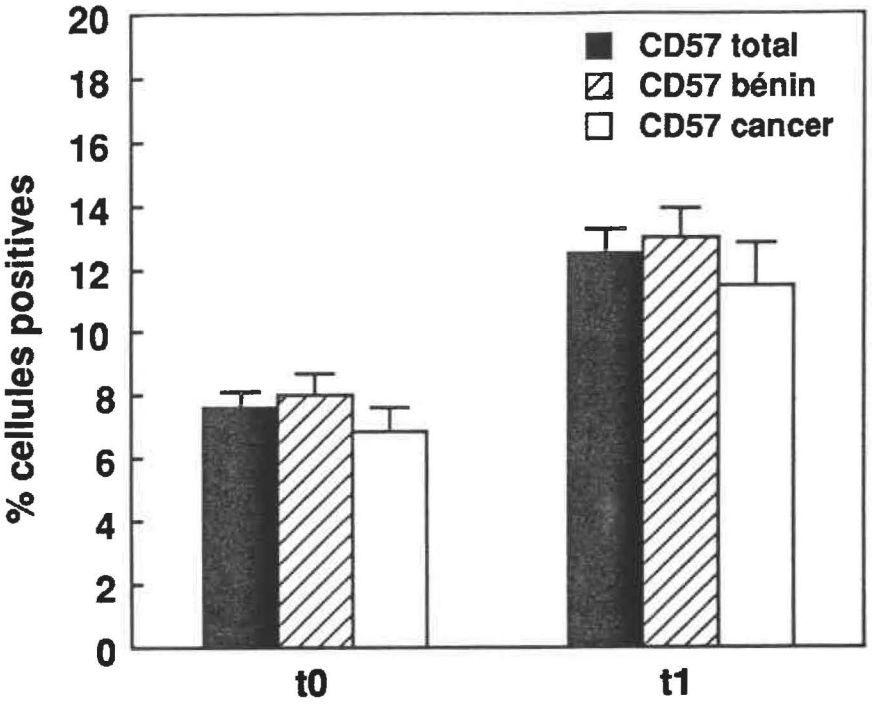

Nombre absolu x10 -3
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
t0
t1
CD4 bénin
CD4 cancer
CD8 bénin
CD8 cancer

FIGURE VIII : Pourcentages de cellules CD57+

(Échantillon total)

Moyenne et erreur standard


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
% cellules positives
CD57 total
CD57 bénin
CD57 cancer
t0
t1

3.2.3 Paramètre psychologique: la MSP

La Figure IX illustre la distribution des résultats du MSP et démontre clairement les changements du MSP chez chaque individu du groupe Bénin. Plusieurs individus de ce groupe présentent une diminution de leur état de stress après l'annonce du diagnostic (80% des patientes); tandis que 8% demeure stable et 12% présente une augmentation du niveau de stress.

Dans notre étude le MSP est considéré stable lorsque la différence entre le MSP au temps 0 et le MSP au temps 1 n'excède pas ± 5.

On observe que 45% (16/36) des patientes atteintes de cancer démontre une diminution de leur état de stress après l'annonce du diagnostic, 33% demeure stable et 22% présente une augmentation de leur état de stress (Figure X).

La moyenne du score au MSP obtenu pour chaque groupe est illustrée au Tableau VII. Au temps 0 (pré-diagnostic) le groupe des femmes ayant une tumeur bénigne enregistre une moyenne de stress plus élevée que les femmes du groupe Cancer. Cependant les deux groupes se situent au-dessus de la moyenne (77) observée dans une population normale.

Au temps 1 (post-diagnostic) on observe une diminution du niveau du stress psychologique chez les deux groupes de

patientes étudiées. Le niveau de stress est moins élevé après l'annonce du diagnostic. La diminution est plus importante chez les femmes du groupe Bénin que chez les femmes du groupe Cancer.

TABLEAU VII

MSP: SCORES MOYENS OBTENUS PAR CHACUN DES GROUPES AUX TEMPS T0 ET T1 (ÉCHANTILLON TOTAL)

		T0 Pré-diagnostic		T1 Post-diagnostic	
		X	S	X	S
Bénin	(67)	87,5 ± 29,0		67,9 ± 30,4***	
Cancer	(36)	81,7 ± 30,0		74,7 ± 32,1*	
Total	(103)	85,5 ± 29,4		70,4 ± 31,0***	

X = moyenne; S = écart-type

* P < 0,05
** P < 0,01
*** P < 0,001

FIGURE IX : MSP: Patientes du groupe Bénin (N=67)
La ligne pointillée représente la
moyenne de la population normative
(score de 77)

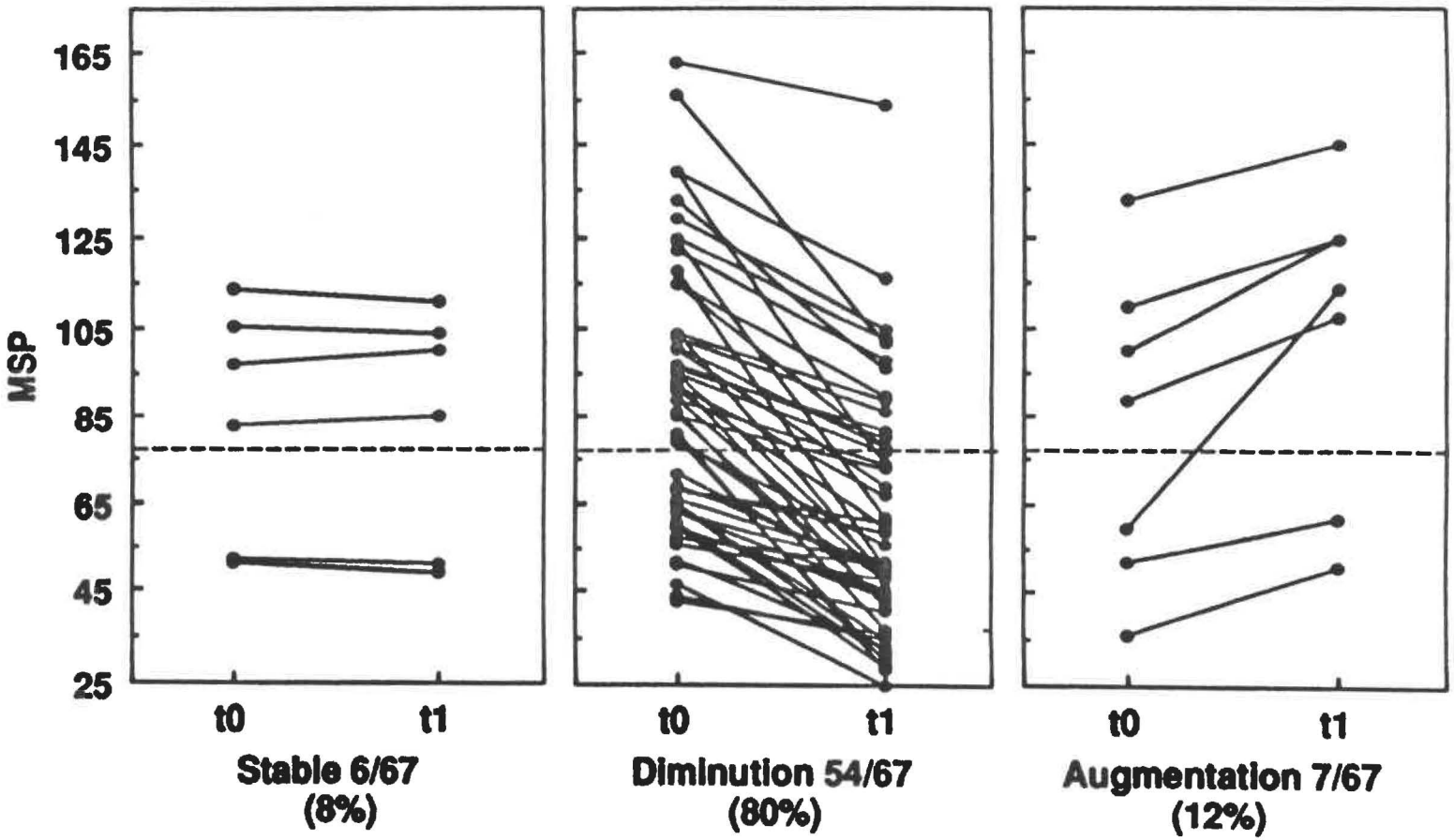
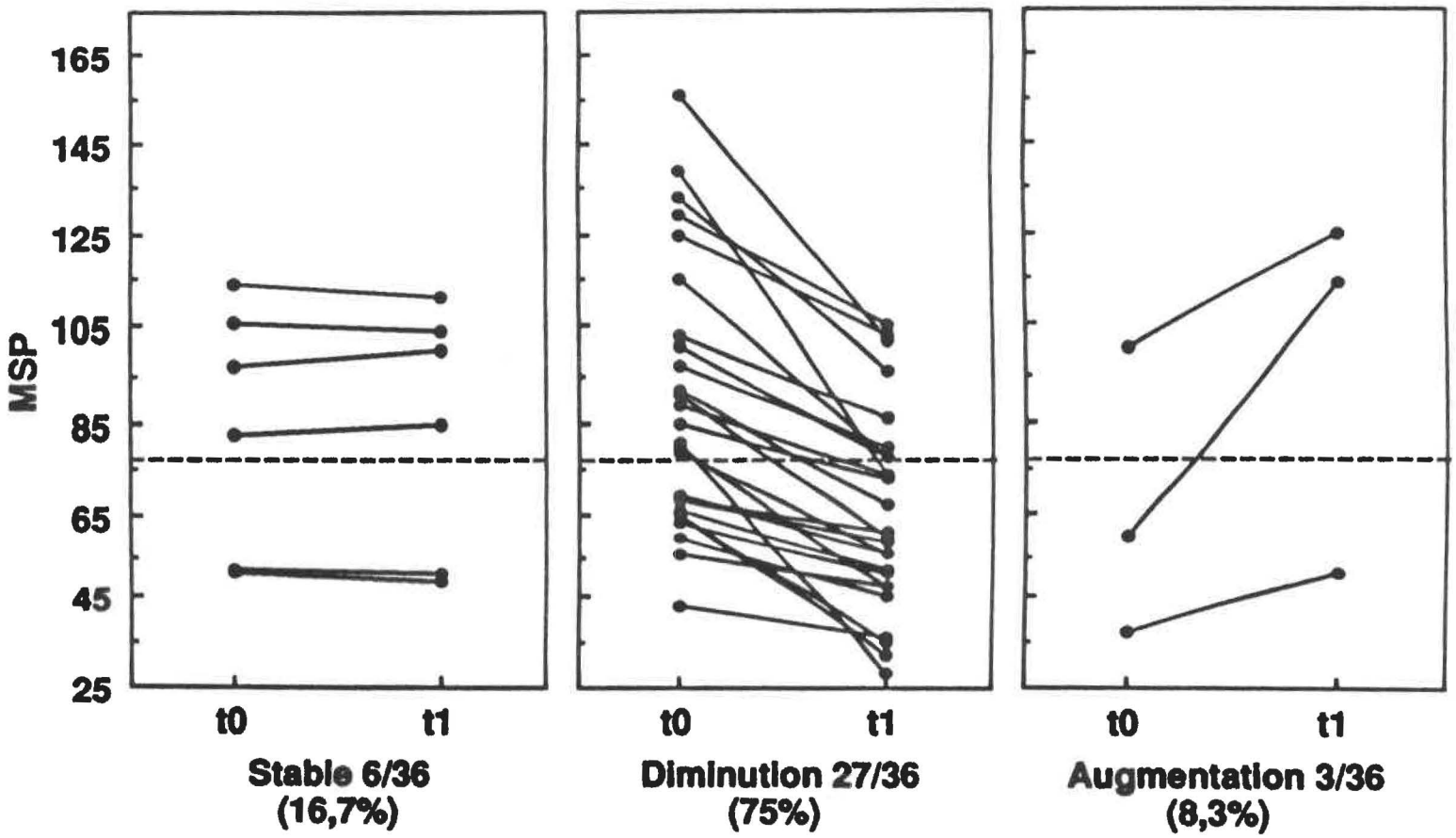

MSP
165
145
125
105
85
65
45
25
t0
t1
Stable 6/67
(8%)
t0
t1
Diminution 54/67
(80%)
t0
t1
Augmentation 7/67
(12%)

FIGURE X : MSP: Patientes du groupe cancer (N=36)


MSP
165
145
125
105
85
65
45
25
t0
t1
Stable 6/36
(16,7%)
t0
t1
Diminution 27/36
(75%)
t0
t1
Augmentation 3/36
(8,3%)

3.2.4 Corrélation entre la MSP et les paramètres immunitaires chez l'échantillon total

La mesure de stress psychologique diminue de façon significative chez les deux groupes. Chez les femmes du groupe Bénin on constate que la réponse blastique à la PHA et à la CON A ne varie pas dans le temps (entre T0 et T1). Cependant les femmes du groupe Cancer semble démontrer une légère diminution de la réponse blastique à la PHA ainsi qu'à la CON A. Les analyses de corrélations ont été effectuées sur l'échantillon total ainsi que sur l'ensemble des patientes ayant présenté une détérioration de leur état de stress et chez les patientes ayant une amélioration de leur état de stress. Les analyses ont vérifié la présence ou l'absence de corrélations entre l'état initial de stress (MSP_o) et les paramètres immunitaires au temps 1 ainsi qu'entre la MSP_o et l'évolution des paramètres immunitaires entre le temps 0 et le temps 1 (Par. imm. au temps 1 - Par. imm. au temps 0). De plus des corrélations ont été recherchées entre l'évolution de l'état de stress (Δ MSP= MSP au temps 1 - MSP au temps 0) et les paramètres immunitaires au temps 1 ainsi qu'entre l'évolution de l'état de stress (Δ MSP) et l'évolution des paramètres immunitaires entre T0 et T1.

Nous n'avons pas de corrélation significative entre la MSP au temps 0 (MSP_o) et les paramètres immunitaires au temps 1 ni entre la MSP_o et l'évolution des paramètres immunitaires entre le temps 0 et le temps 1 (Tableau VIII). Par contre

lorsqu'on observe une détérioration de l'état de stress (MSP au temps 1 - MSP au temps 0) on vérifie l'existence d'une corrélation négative entre la détérioration de l'état de stress et le pourcentage de cellules CD4+ ainsi que celle d'une corrélation négative entre la détérioration de l'état de stress et l'évolution des pourcentages de cellules CD4+ et CD57+ (Tableau VIII).

Les résultats illustrés au tableau IX démontrent l'existence d'une corrélation négative entre l'état initial de stress (MSP_o) et le nombre de leucocytes et également entre la MSP au temps 0 et le pourcentage de cellules CD8+.

Lorsqu'une augmentation de stress est observée on vérifie la présence d'une corrélation négative entre la détérioration de l'état de stress et la réponse blastique à la CON A, entre la détérioration de l'état de stress et le rapport CD4/CD8.

De plus, en présence d'une augmentation de stress on observe aussi l'existence d'une corrélation positive entre la détérioration de l'état de stress et le pourcentage de lymphocytes et entre la détérioration de l'état de stress et le nombre absolu de cellules CD8.

En observant l'évolution des paramètres immunitaires (temps 1 - temps 0) on retrouve deux corrélations négatives, une première entre la détérioration de l'état de stress et l'évolution de la réponse blastique à la PHA et une deuxième entre la détérioration de l'état de stress et l'évolution de la réponse blastique à la CON A (Tableau IX).

Nous venons de voir les résultats obtenus chez les patientes ayant une augmentation de stress. Les mêmes vérifications statistiques ont été effectuées chez les patientes ayant cette fois, une diminution de stress (Tableau X).

On remarque la présence d'une corrélation négative entre l'état initial de stress (MSP_o) et le pourcentage de cellules CD57+. Cependant, lorsqu'on observe une diminution de stress on vérifie la présence d'une corrélation positive entre l'amélioration de l'état de stress et la réponse blastique à la PHA. En ce qui concerne l'évolution des paramètres immunitaires (temps 1 - temps 0) on observe la présence d'une corrélation positive entre l'amélioration de l'état de stress et la réponse blastique à la PHA. Par contre il existe également une corrélation négative entre l'amélioration de l'état de stress et le pourcentage de cellules CD8+.

L'analyse de variance a démontré que pour l'évolution entre T0 et T1 du nombre absolu de cellules CD4+, il existe une

différence entre les 3 catégories du score MSP (P= 0,03) (stable, diminué, augmenté).

À remarquer que l'évolution du pourcentage de cellules CD4+ ainsi que le pourcentage de cellules CD4+ au temps 1 sont très près d'une différence significative entre les 3 catégories du score MSP (P= 0,06 et 0,09 respectivement).

TABLEAU VIII

CORRÉLATIONS ENTRE LA MSP ET LES PARAMÈTRES IMMUNITAIRES (ÉCHANTILLON TOTAL)

	Paramètres immunitaires	MSP_0	Δ MSP
TEMPS 1	PHA	- 0,07	0,08
	CON A	0,04	0,07
	% Lympho	0,01	0,06
	Leucocytes	- 0,04	0,00
	Lympho totaux	- 0,04	0,08
	% CD4+	0,04	- 0,23*
	% CD8+	- 0,08	- 0,04
	% CD57+	- 0,12	- 0,14
	CD4/CD8	0,06	- 0,12
	CD4 absolu	- 0.06	0,02
	CD8 absolu	- 0,12	0,14
DIFFÉRENCE (T1 - T0)	PHA	- 0,05	0,11
	CON A	0,03	0,00
	% Lympho	- 0,06	0,00
	Leucocytes	- 0,05	- 0,11
	Lympho totaux	0,03	- 0,11
	% CD4+	0,00	- 0,30 **
	% CD8+	0,19	- 0,09
	% CD57+	- 0,04	- 0,28 **
	CD4/CD8	- 0,17	- 0,11
	CD4 absolu	0,00	- 0,20
	CD8 absolu	0,09	- 0,17

* P < 0,10
** P < 0,05

MSP_0 = MSP au temps 0
Δ MSP= MSP au temps 1 - MSP au temps 0

TABLEAU IX

CORRÉLATIONS ENTRE LA MSP ET LES PARAMÈTRES IMMUNITAIRES

CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE AUGMENTATION DE STRESS

	Paramètres immunitaires	MSP_0	Δ MSP
TEMPS 1	PHA	0,08	- 0,09
	CON A	0,18	- 0,37 **
	% Lympho	- 0,11	0,33 *
	Leucocytes	- 0,43 **	- 0,09
	Lympho totaux	- 0,20	0,23
	% CD4+	- 0,24	- 0,31
	% CD8+	- 0,47 *	0,18
	% CD57+	0,11	- 0,35
	CD4/CD8	0,25	- 0,45 *
	CD4 absolu	0.12	0,18
	CD8 absolu	- 0,16	0,45 *
DIFFÉRENCE (T1 - T0)	PHA	- 0,14	- 0,31 *
	CON A	0,01	- 0,36 *
	% Lympho	0,06	- 0,30
	Leucocytes	- 0,07	0,14
	Lympho totaux	0,12	- 0,19
	% CD4+	0,04	0,46
	% CD8+	- 0,44	- 0,38
	% CD57+	0,11	- 0,06
	CD4/CD8	0,04	0,46
	CD4 absolu	0,07	0,25
	CD8 absolu	0,04	0,14

* $P < 0,10$
** $P < 0,05$

MSP_o = MSP au temps 0
Δ MSP= MSP au temps 1 - MSP au temps 0

TABLEAU X

CORRÉLATIONS ENTRE LA MSP ET LES PARAMÈTRES IMMUNITAIRES

CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE DIMINUTION DE STRESS

	Paramètres immunitaires	MSP_0	∆ MSP
TEMPS 1	PHA	- 0,12	0,22 **
	CON A	- 0,03	0,14
	% Lympho	0,03	0,03
	Leucocytes	0,06	- 0,07
	Lympho totaux	0,02	0,04
	% CD4+	0,06	- 0,07
	% CD8+	0,03	- 0,16
	% CD57+	- 0,21 *	- 0,07
	CD4/CD8	0,02	0,08
	CD4 absolu	- 0.07	0,09
	CD8 absolu	- 0,14	0,09
DIFFÉRENCE (T1 - T0)	PHA	- 0,03	0,18 *
	CON A	0,00	0,06
	% Lympho	- 0,08	- 0,10
	Leucocytes	0,09	- 0,11
	Lympho totaux	0,01	- 0,16
	% CD4+	0,20	- 0,26
	% CD8+	0,30	- 0,39 **
	% CD57+	- 0,12	- 0,10
	CD4/CD8	- 0,20	0,20
	CD4 absolu	- 0,05	0,00
	CD8 absolu	0,09	0,15

* P < 0,10
** P < 0,05

MSP_0 = MSP au temps 0
∆ MSP= MSP au temps 1 - MSP au temps 0

3.3 RÉSULTATS OBTENUS POUR L'ÉCHANTILLON PAIRÉ (72 SUJETS)

3.3.1 Variables socio-démographiques

Comme nous l'avons déjà mentionné et afin d'augmenter la validité du protocole, les 36 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer ont été appariées selon leur âge, statut socio-économique, scolarité et revenu à 36 femmes ayant reçu un diagnostic de tumeur bénigne.

L'échantillon total comprend donc 72 femmes dont l'âge moyen est de 56 ans, le revenu annuel se situe entre les $20,000 et $30,000 et la scolarité est de 12 ans.

3.3.2 Paramètres immunitaires

3.3.2.1 Réponse blastique à la PHA et à la CON A

La seule différence entre la population totale et la population pairée réside dans le fait qu'au temps 0 (pré-diagnostic) la réponse à la CON A est significativement différente entre le groupe Bénin et le groupe Cancer ($P < 0,05$).

3.4 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Les Tableaux XI et XII proposent une vue d'ensemble des paramètres analysés dans le cadre de cette étude. Les résultats obtenus à la MSP avant et après l'annonce du diagnostic démontrent que les femmes ayant une tumeur bénigne présentent une diminution plus importante de leur niveau de stress que celles du groupe Cancer (Tableau XI). À remarquer également que

les augmentations de l'état de stress sont beaucoup plus fréquentes chez ces dernières.

Un tableau récapitulatif de tous les résultats présentés pour les sujets de la population totale (N=103) illustre l'évolution des différents paramètres dans le temps. À noter la présence des résultats de la MSP permettant d'effectuer un meilleur parallèle entre le stress et l'immunité (Tableau XII).

TABLEAU XI

ÉVOLUTION DE LA MSP: AVANT ET APRÈS CHIRURGIE

MSP	Bénin		Cancer
	Non-pairées	Pairées	
Augmentation	12%	8%	22%
Stable	8%	17%	33%
Diminution	80%	75%	45%

TABLEAU XII

ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES IMMUNITAIRES:

AVANT ET APRÈS CHIRURGIE (ÉCHANTILLON TOTAL)

Paramètres	Bénin	P(t-test)	Cancer	P(t-test)
% lymphocytes	↓	0,002	↓	0,056
lympho. total	↓	N.S.	↓	N.S.
leucocytes	=	N.S.	=	N.S.
cellules CD4+	↓	< 0,001	↓	N.S.
cellules CD8+	=	N.S.	=	N.S.
CD4/CD8	↓	0,006	=	N.S.
cellules CD57+	↑	< 0,001	↑	0,006
PHA	=	N.S.	↓	N.S.
CON A	=	N.S.	↓	N.S.
MSP	↓	< 0,001	↓	0,043

P déterminé par le test de Student pairé

DISCUSSION

4. DISCUSSION

Les résultats obtenus par plusieurs chercheurs (Bartrop *et al.*, 1977; Fillion *et al.*, 1989; Jemmott *et al.*, 1988; Kiecolt-Glaser et Glaser 1987) ont confirmé l'importance du rôle du stress psychologique dans l'apparition d'une immunosuppression lors d'exposition à un événement stressant.

Les travaux antérieurs de divers chercheurs (Borysenko 1988; Selye 1950; Williams *et al.*, 1981) ont démontré que le SNC influence la réponse immunitaire par des mécanismes neuro-endocriniens (SAM et HPAC) et par innervation directe. Depuis les travaux de Selye sur le concept de stress, la psychoneuroimmunologie a énormément progressé dans la compréhension des interactions entre le stress psychologique perçu par un individu et son état immunitaire.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets du stress psychologique sur les paramètres de l'immunité cellulaire chez des femmes ayant reçu un diagnostic de masse suspecte au sein, en analysant, avant et après l'annonce du diagnostic, le niveau de stress (MSP) et certains paramètres de l'immunité cellulaire soit: la réponse blastique à la PHA et à la CON A, le nombre de cellules CD57+, CD4+ et CD8+, le rapport CD4+/CD8+, le nombre de leucocytes et lymphocytes totaux et le pourcentage de lymphocytes.

4.1 VÉRIFICATION DES HYPOTHÈSES

La présente étude a permis de vérifier notre première hypothèse à savoir que l'annonce du diagnostic d'une masse suspecte au sein constitue un stresseur aigu. Les résultats présentés permettent de vérifier qu'au temps T0 (avant l'annonce du diagnostic) les patientes démontrent un niveau de stress beaucoup plus élevé que les femmes de la population normative tel que défini par Lemyre, Tessier et Fillion (score de 77 au MSP) et ce, autant chez la population totale (score de 85 au MSP) que chez la population pairée (score de 84 au MSP).

4.1.1 MSP: changement observé entre les temps T0 et T1

Notre hypothèse de départ était que le MSP varierait selon le diagnostic de cancer ou de tumeur bénigne. Cependant, nos résultats montrent que les deux groupes de patientes présentent une diminution de leur état de stress quel que soit leur diagnostic. Cette observation nous amène à souligner l'importance de l'anticipation du cancer qui semble beaucoup plus stressante que le diagnostic de cancer lui-même.

Les travaux de Lazarus *et al.* (1966, 1971, 1977) démontrent généralement des résultats similaires. Selon ces auteurs la période d'anticipation est généralement associée à un état de stress élevé. Cependant, ces auteurs montrent que l'annonce du diagnostic de cancer du sein n'est pas associée à

une augmentation du niveau de stress ni à une diminution de l'immunité.

Des études plus récentes (Carver 1992, Irvine 1991) constatent cependant le même phénomène (diminution du MSP chez le groupe Cancer). Selon ces auteurs le stade précoce de la maladie (loco-régional, stade I et II) et le bon pronostic qui lui est associé expliqueraient les résultats observés.

4.1.2 Immunité: changements observés entre les temps T0 et T1

En ce qui concerne la modulation des paramètres immunitaires, notre hypothèse voulait qu'ils s'améliorent en présence d'une amélioration du niveau de stress. Selon nos résultats, les femmes des groupes Cancer et Bénin (échantillon total et pairé) présentent une diminution de leur état de stress. Cependant les paramètres immunitaires ne s'améliorent pas de façon significative sauf pour le pourcentage de cellules CD57+ chez le groupe Bénin ($P < 0,01$) et le groupe Cancer ($P < 0,05$) (échantillon total).

Les réponses blastiques à la PHA et à la CON A semblent augmenter chez le groupe Bénin et diminuer chez le groupe Cancer. Toutefois ces changements ne sont pas significatifs. Nos résultats démontrent une corrélation significative entre l'amélioration de l'état de stress (MSP au temps 1 < MSP au temps 0) et la réponse blastique à la PHA au temps T1 ($r= .22$,

$P < 0,05$). Cette relation ne peut être démontrée pour la réponse blastique à la CON A bien que celle-ci réagissent dans la même direction que la réponse blastique à la PHA. Cependant nous observons une corrélation significative entre la détérioration de l'état de stress et la CON A chez les patientes ayant une augmentation de stress ($r= -.37$, $P < 0,05$). Biondi *et al.* (1987) rapportent des résultats similaires dans une étude où ils comparent la réponse blastique des lymphocytes T à la PHA chez des femmes atteintes d'un cancer (stade précoce) et chez des femmes ayant une tumeur bénigne. Aucune différence n'est observée entre les deux groupes, cependant une réponse blastique faible (PHA) est généralement associée à un état de stress plus élevé. D'autre part, Bovbjerg *et al.* (1990) observe que la réponse blastique à la PHA est diminuée lorsque le niveau d'anxiété augmente chez des patients avant et pendant une hospitalisation en vue de recevoir un traitement de chimiothérapie.

Nos résultats démontrent l'existence de corrélations significatives entre l'état de stress initial (MSP_o) et le nombre de leucocytes, entre la MSP_o et le pourcentage de cellules CD8+ (Tableau IX), entre la MSP_o et le pourcentage de cellules CD57+ (Tableau X).

De plus des corrélations significatives sont observées entre l'évolution de l'état de stress (MSP au temps 1 - MSP au

temps 0) et les réponses blastiques à la PHA et à la CON A, entre l'évolution de l'état de stress et les pourcentages de lymphocytes et de cellules CD4+ entre l'évolution de l'état de stress et le rapport CD4/CD8, entre l'évolution de l'état de stress et le nombre absolu de cellules CD8+ (Tableau VIII, IX et X).

Ces résultats nous permettent également de vérifier la présence de corrélations significatives entre l'évolution de l'état de stress (MSP au temps 1 - MSP au temps 0) et l'évolution des pourcentages de cellules CD4+, CD8+ et CD57+, entre l'évolution de l'état de stress et la dynamique des réponses blastiques à la PHA et à la CON A (Paramètre immunitaire au temps 1 - celui au temps 0).

Les corrélations observées nous amènent à réaliser la complexité des réactions immunitaires en réponse au stress. Peut-on conclure qu'un des paramètres immunitaires étudiés pourrait servir d'indicateur fiable à une variation de stress, certes non. Nos résultats démontrent une tendance chez certains paramètres immunitaires à varier selon l'amélioration ou la détérioration de l'état de stress, mais d'autres études seraient nécessaires en vue d'établir la validité d'un ou de paramètres immunitaires susceptibles d'être un indicateur fiable de la variation de stress.

Nos résultats démontrent, chez les patientes ayant une tumeur bénigne, une diminution significative de cellules CD4+ tandis que les cellules CD8+ demeurent stables, par conséquent le rapport CD4+/CD8+ diminue significativement.

Nous avons aussi observé une augmentation significative du pourcentage de cellules CD57+. Ce marqueur identifie des cellules cytotoxiques. Fawzy *et al.* (1989) ont démontré une augmentation significative des cellules CD57+ (LGL) chez des patients atteints de cancer participant à des groupes de soutien durant six semaines et dont l'état immunitaire fut évalué.

La diminution du pourcentage de cellules CD4+ observée après le diagnostic chez les deux groupes pourrait être reliée aux effets de l'anesthésie (immunosuppression). Cette hypothèse a déjà été démontrée par Ziv *et al.* (1992). Selon ces auteurs le pourcentage de lymphocytes totaux et de cellules CD4+ peut diminuer jusqu'à 5 semaines après la chirurgie. Après ce laps de temps les mesures quantitatives retournent à la normale. Dans le cadre de notre étude, les mesures du temps T1 (après l'annonce du diagnostic) ont été effectuées 4 semaines après la chirurgie ce qui pourrait expliquer la diminution des pourcentage de cellules CD4+ et de lymphocytes totaux.

D'autre part, cette diminution du pourcentage de cellules CD4+ pourrait être reliée au fait qu'un état de stress

aigu présente une étape de mobilisation des ressources de l'hôte. Cette mobilisation pourrait donc, dans un premier temps, augmenter les défenses immunitaires. En effet, selon Palmblad (1981), l'effet immunosuppresseur est généralement précédé d'une augmentation de l'immunité. Ainsi, au temps T0 (pré-diagnostic) les pourcentages de lymphocytes T seraient augmentés en raison de cette mobilisation et au temps T1 (post-diagnostic) les pourcentages des cellules T seraient diminués ou stables et ce, chez les deux groupes.

Plusieurs études expérimentales chez l'animal ont démontré l'importance du moment de l'évaluation de l'état immunitaire de l'hôte lorsque soumis à un stress (Keller *et al.*, 1981). Nos résultats suggèrent que le moment où cet effet de stress se trouve à son maximum varie individuellement. Ainsi une femme ayant détecté une masse suspecte au sein 2 mois avant le temps T0 (avant la chirurgie) ne vit pas nécessairement sa "crise" de stress au même moment qu'une femme l'ayant découvert depuis seulement quelques jours. D'où l'importance de déterminer le moment critique où le stress se trouve à son maximum. Or les contraintes logistiques et les différences individuelles tentent à rendre quasi-impossible la détermination précise de ce moment.

Les différences individuelles s'avèrent importantes également, chaque patiente perçoit un événement selon les

propres références de son vécu. Dans le cadre de ce mémoire, nous n'avons pas analysé les réactions individuelles au point de vue psychologique. Toutefois, il importe de souligner que ce mémoire ne représente qu'une partie d'une étude beaucoup plus vaste et complète. Les analyses psychologiques plus poussées sont effectuées par Fillion *et al.* (1993) qui utilise non seulement la MSP mais plusieurs autres mesures psychologiques qui permettent un raffinement de l'interprétation des résultats.

4.2 MSP: VALIDITÉ DE LA MESURE DU STRESS PSYCHOLOGIQUE

La MSP est une mesure de stress psychologique et de ce fait mesure une certaine part de subjectivité de l'individu. Une mesure psychologique semble de premier abord moins précise qu'un dénombrement de cellules. Il faut pourtant souligner que la MSP mesure l'état subjectif de se sentir stressé. L'individu réagit en fonction de sa propre subjectivité, de ce qu'il perçoit comme stressant.

Puisque la MSP mesure un état subjectif et que ce même état occasionne des variations dans la perception du stress, cela justifie à notre avis l'utilisation de la MSP.

La MSP constitue une mesure sensible pouvant distinguer des variations de l'état de stress psychologique. Cette sensibilité à discriminer de façon évidente des niveaux différents de l'état subjectif de stress selon des conditions

plus ou moins stressogènes a également été vérifiée lors d'études antérieures (Fillion *et al.*, 1989; Lemyre 1986; Tessier 1986).

CONCLUSIONS

La majorité des études en PNI font face à un problème de méthodologie, les mesures d'évaluation du stress permettent de le déterminer d'une manière générale et les relations observées entre le stress mesuré et les paramètres immunitaires ne sont pas constantes.

Les résultats des recherches en PNI ont démontré clairement que plusieurs types de stresseurs influencent l'immunité, cependant la signification clinique de cette immunomodulation reste à définir. Pour l'expliquer les chercheurs proposent comme médiateur principal l'activation neuro-endocrinienne associée à l'état de stress.

Nous pensons que les futures recherches en PNI devront s'orienter davantage sur les mesures fonctionnelles de la réponse immunitaire (ACNK, IL-2, INF, etc.) les mesures quantitatives variant trop facilement et étant moins sensibles au stress psychologique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets du stress psychologique sur les paramètres de l'immunité cellulaire. Les résultats obtenus permettent de conclure qu'à la découverte d'une masse suspecte au sein les défenses immunitaires sont similaires pour le groupe Cancer et pour le groupe Bénin.

Ces résultats permettent de constater que l'anticipation du cancer semble plus stressante que le diagnostic de cancer lui-même et que l'annonce du diagnostic est suivi par une diminution de l'état de stress et ce peu importe le diagnostic. Finalement l'annonce du diagnostic de cancer du sein n'affecte pas directement la réponse immunitaire ni le niveau de stress et que le niveau de stress est corrélé avec certaines réponses immunitaires telle la réponse blastique à la PHA (T1). Nos corrélations démontrent la complexité des réponses immunitaires lors de changement dans l'état de stress.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Docteur Rosemonde Mandeville pour avoir accepté la direction de mes travaux ainsi que pour son encadrement et sa disponibilité. Je tiens à souligner le respect de l'individualité dont elle a su faire preuve tout en m'inculquant son intérêt pour la recherche.

En second lieu, j'aimerais remercier Lise Fillion pour le partage de ses connaissances en Psychologie, pour son aide scientifique, ses judicieux conseils et son support moral tout au long de ce projet. Ces multiples encouragements sont responsables de l'achèvement de mon travail.

Je dois souligner l'excellent travail de mesdames Elyse Bégin, Ginette Mercier, Mireille Varin, Yvette Lusignan, Doris Legault, Louise Paris-Nadon, Marie Désy, Ginette Larose et messieurs Marcel Desrosiers et Pierre Tremblay, un grand merci pour leur aide technique et leurs précieux conseils.

Je tiens à remercier mes collègues de laboratoire et tout particulièrement Salwa Sidrac-Ghali et Normand Rocheleau pour leur aide constante, leurs conseils techniques, leurs encouragements et leur amitié grandement appréciée.

J'aimerais remercier également Marie-Claire Laverdure pour son travail consciencieux lors de la rédaction de ce mémoire.

Un merci sincère au personnel de l'IAF, au corps professoral ainsi qu'aux étudiants pour leur aide et leur soutien.

BIBLIOGRAPHIE

ABO T, KAWATE T, ITOH K, et KUMAGAI K. 1981. Studies on the bioperiodicity of the immune response. Journal of Immunology, 126 (4): 1360-1363.

ADER R. 1981. Psychoneuroimmunology. (Ed.) Academic Press New York.

ADER R *et al*. 1991. Psychoneuroimmunology. 2ème Ed. (p. 1081-1113). Academic Press. New York.

ADER R, et COHEN N. 1993. Psychoneuroimmunology: conditionning and stress. Annu. Rev. Psychol., 44: 53-85.

ADO A, et GOLDSTEIN MM. 1973. The primary immune response in rabbits after lesion of the different zones in the medial hypothalamus. Ann. Allergy, 31: 585-589.

ALEXANDER F. 1950. Psychosomatic medicine: Principles and Applications. New York: W.W. Nortern Cie Inc.

ANTONI MH, BAGGETT L, AUGUST S, KLIMAS N, SCHNEIDERMAN N, et FLETCHER MA. 1991. Cognitive-behavioral stress management intervention buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity. Journal of Counsulting and Clinical Psychology, 59 (6).

ANTONI MH, AUGUST S, LAPERRIÈRE A, BAGGETT L, KLIMAS N, IRONSON G, SCHNEIDERMAN N, et FLETCHER MA. 1990. Psychological and neuroendocrine measures related to functionnal immune changes in anticipation of HIV-1 serostatus notification. Psychosomatic Medicine, 52: 496-510.

ARNETZ BB, WASSERMAN J, PETRINI B, BRENNER SO, LEVI L *et al*. 1987. Immune function in unemployed woman. Psychosomatic Medicine, 49 (1): 3-13.

ARNETZ BB, BRENNER SO, LEVI L, HJELM R, PETERSON IL, WASSERMAN J, PETRINI B, ENEROTH P, KALLNER, KVETNANSKY R, et VIGAS M. 1991. Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job insecurity. Psychotherapy Psychosomatic, 55: 76-80.

ASTERITA MN (Ed.). 1985. The physiology of stress. New York Human Sciences Press.

BARON RS, CUTRONA CE, RUSSELL DW, KICKLIN D, et LUBARDOFF DM. 1990. Social support and immune function among spouses of cancer patient. Journal of personnality and Social Psychology, 59 (2): 344-352.

BARTROP RW *et al*. 1977. Depressed lymphocyte function after bereavement. Lancet, 1: 834-836.

BESEDOWSKI HO, DELREY A, SORKIN E, DAPRADA M, et KELLER HN. 1979. Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system. Cell Immunology 48: 346-355.

BIONDI M, et KOTZALIDES GD. 1990. Human Psychoneuroimmunology Today. J. Clin. Lab. Nal. 4: 22-38.

BIONDI M et PANCHERI P. 1987. Mind and immunity. Advances of Psychosomatic Medicine, 17: 234-251.

BIONDI M. 1991. Acta neurologica, 13 (4): 328-334.

BIONDI M, PANCHERI P, et COSTUGNO A. 1987. Personalita e copin styles nella riposta immunitaria dei linfociti T. Revista di Psychiatrico, 22 (1): 1-10.

BOCKMAN DE, et KIRLY ML. 1984. Dependance of thymus devlopment on derivatives of the neural crest. Science, 223: 498-500.

BORYSENKO M. 1987. The immune system. An overview. Annals of Behavioral Medicine, 9: 3-10.

BORYSENKO M, et BORISENKO J. 1982. Stress, behavior and immunity. General Hospital Psychiatry, 4 (1): 59-67.

BOVBJERG DH, REDD WH, MAIER L *et al*. 1990. Anticipatory Immune Suppression and Nausea in Women Receiving Cycline Chemotherapy for ovarian cancer. Journal of Counsulting and Clinical Psychology, 58 (2): 153-157.

BOVBJERG DH. 1991. Psychoneuroimmunology: implications for oncology. Cancer, 67: 828-832.

BROWN GW. 1991. What about the real world? Hassles and Richard Lazarus. Psychological Inquiry, 1: 19-21.

CALABRESE JR *et al*. 1987. Alterations in immunocompetence during stress, bereavement and depression: Focus on neuroendocrine regulation. American Journal of Psychiatry, 144 (9): 1123-1134.

CANNON W. 1931. Studies on the conditions of activity in the endocrine organs. American Journal of Physiology, 98: 447-452.

CARVER CS, et POZO C *et al*. 1992. Effects of Mastectomy versus Lumpectomy on Emotional Adjustment to Breast Cancer: A

prospective Study of the First Year Postsurgery. Journal of Clinical Oncology, vol. 10 (8): 1292-1298.

COE et LEVINE 1991. Psychoimmunology: an old idea whose time has come. In PR Barchas (Ed.), Social Physiology of social relations. Oxford, England: Oxford University Press.

COHEN F, KAMARCK T, et MERMELSTEIN R. 1983. A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behavior, 24: 385-396.

COHEN JJ. 1987. Immunity and behavior. Journal of allergy and clinical immunology, 79: 2-5.

COTMAN CW *et al.* 1987. The neuro-immune-endocrine Connection, New York: Raven Press.

COX T, et MACKAY C. 1985. The measurement of self-reported stress and arousal. British Journal of Psychology, 76: 183-186.

DANZLER R, et KELLEY KW. 1989. Stress and immunity: an overview of relationships between the brain and the immune system. Life Sciences, 44: 1995-2008.

DARKO DF, WILSON NW, GILLIN JC, et GOLSHAN S. 1991. A critical appraisal of mitogen-induced lymphocytes proliferation in depressed patients. American Journal of Psychiatry, 148 (3): 337-344.

DARUNA JH, et MORGAN JE. 1990. Psychosocial effects on immune function: neuroendocrine pathways. Psychosomatics, 31 (1): 4-12.

DEROGATIS LR, LIPMAN RS. 1973. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale: preliminary report. Psychopharmacology Bulletin, 9: 13-27.

DEROGATIS LR, ABELOFF MD, MELISATAROS N. 1979. Psychological coping mechanisms and survival time in metastatic breast cancer. Journal of American Medical Association, 242 (14): 1504-1508.

DORIAN B, GARFINKEL P, KEYSTONE E, GORCZYINSKY R, DARBY P, et GARNER D. 1985. Occupational stress and immunity. Psychosomatic Medicine, 47 (1): 77.

DORIAN BJ *et al.* 1980. Aberrations in lymphocyte subpopulations and functions during psychological stress. Clinical and Experimental Immunology, 50: 132-138.

DUNN AJ. 1989. Psychoneuroimmunology for the Psychoneuroendocrinologist. Psychoneuroendocrinology, 14 (4): 251-274.

FAUCI AS, et DALE DC. 1975. Alternate-day prednisone therapy and human lymphocyte subpopulations. Journal of Clinical Investigation, 55: 22-32.

FAWZY IF, KEMENY ME, FAWZY NW, ELASHOFF R, MORTON D, COUSINS N, et FAHEY JL. 1990. A structured psychiatric intervention for cancer patients. Archives of General Psychiatry, 47: 729-735.

FILLION L, TESSIER R, TAWADROS E, et MOUTON C. 1989. Stress et immunité: Étude de validité d'une mesure de stress psychologique (MSP). Psychologie Canadienne, 30 (1): 30-38.

FILLION L, LEMYRE L, MANDEVILLE R, et PICHÉ R, 1993b. (en préparation). Cognitive appraisal, psychological stress and cellular immunity during a diagnosis of breast cancer.

FONTANA A, McADAM KP, KRISTENSEN F, et WEBER E. 1983. Biological and biochemical characterization of an interleukine-1-like factor for rat glial cells. Europ. J. Immunol., 13: 685-689.

FRANKENHAUESER M. 1982. Challenge-control interaction as reflected in sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal activity: comparison between the sexes. Scandinavian Journal of Psychology, suppl. 1: 158-164.

FRANKENHAUESER M. 1983. The sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal response to challenge: comparison between the sexes. Dans T.M. Dembroski, T.H. Schmidt, & G. Blumchen (Eds), Biobehavioral bases of coronary heart disease (p. 91-105). New York: Karger.

FRIEDMAN ES, CLARK DB, GERSHON S. 1992. Stress, anxiety and depression: Review of Biological, diagnostic, and nosologic issues. Journal of Anxiety Disorders, 6: 337-363.

FUJIRAWA M, MURYOBAYASHI T, et SHIMAMOTO K. 1966. Histochemical demonstration of monoamines in the thymus of rats. Japanese Journal of Pharmacology, 16: 493-494.

GEISER DS. 1989. Psychosocial influences on human immunity. Clinical Psychology Review, 9: 689-715.

GILLIS B, CRABTREE SR, et SMITH KA. 1979. Glucocorticoïd-inhibition of the T-cell growth factor production. I. The effect of the lymphocyte proliferation. Journal of Immunology, 123: 1624-1931.

GLASER R, KIECOLT-GLASER JK, STOUT JC, TARR KL, SPEICHER CE, et HOLLIDAY JE. 1985. Stress-related impairements in cellular immunity. Psychiatry Research, 16 (3): 233-239.

GLASER R, MEHL VS, PENN G, SPEICHER CE, et KIECOLT-GLASER JK. 1986. Stress-associated changes in plasma immunoglobulin levels. International Journal of Psychosomatic, 33 (2): 41-42.

GLASER R, KENNEDY S, LAFUSE WP, BONNEAU RH, SPEICHER C, HIL-HOUSE, et KIECOLT-GLASER JK. 1990. Psychological stress-induced modulation of IL-2 receptor gene expression and IL-2 production in peripheral blood leukocytes. Archives General of Psychiatry, 47: 707-712.

GLASER R, RICE J, SPEICHER CE, STOUT J, et KIECOLD-GLASER JK. 1987. Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in NKCA. Behavioral Neuro-science, 100 (5): 675-678.

GORDON D, et NOURI AM. 1981. Selective inhibition of throm-boxane biosynthesis in human blood mononuclear cells and the effects of mitogen-stimulated lymphocyte proliferation. British Journal of Pharmacology, 74 (2): 469-475.

GREENE WA *et al*. 1978. Psychosocial factors and immunity: Preliminary report. Psychosomatic Medicine, 40 (87).

GREER S. 1979. Psychological enquiry: a contribution to cancer research. Psychological Medicine, 9: 81-89.

HALVORSEN R, et VASSEND O. 1987. Effects of examination stress on some cellular immunity functions Journal of Psychosomatic Research, 31: 693-701.

HENRY JP, et STEPHENS PM. 1977. Stress, health and the social environment. New York: Springer.

HERBERMAN RB, DJEU JY, KAY D, ORTALDO JR *et al*. 1979. Natural Killer cells: Characteristics and regulation of activity Immunology Review, 44: 43-70.

HOLMES TH, et RAHE RH. 1967. The social readjustment rating scale. Journal of Psychosomatic Research, 11: 213-218.

HUSBAND AJ. 1993. Role of central nervous system and behaviour in the immune response. Vaccine, 11 (8): 805-817.

IRONSON G, LAPERRIÈRE A, ANTONI M, O'HEARN P, SCHNEIDERMEN, KLIMAS N, et FLETCHER MA. 1990. Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and

reaction to new HIV-1 antibody status. Psychosomatic Medicine, 52: 247-270.

IRVINE D *et al*. 1991. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. Cancer, 67: 1097-1117.

IRWIN M, et DANIELS M *et al*. 1987. Life events, depressive symptoms and immune function. American Journal of Psychiatry, 144 (4): 437-441.

IRWIN M, et DANIELS M *et al*. 1988. Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. Biological Psychiatry, 24: 173-178.

ISHIGAMI T. 1919. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. American Review Tuberculosis, 2: 470-484.

JANIS IL. 1982. Decision making under stress. Dans L. Goldberger & S. Bretnitz (Eds), Handbook of stress, 69-87, New York: The Free Press.

JANIS IL, DEFARES P, et GROSSMAN P. 1983. Hypervigilant reaction to threat. Dans H. Selye (Ed.), Selye's guide to stress research. (vol. 3) p. 1-43. New York: Scientific and Academic Editions.

JEMMOTT J, BORYSENKO J, BORYSENKO M *et al*. 1983. Academic stress, power motivation and decrease in secretion rate of salivary secretion IgA. Lancet, 2: 1400-1414.

JEMMOTT JB et LOCKE SE. 1984. Psychosocial factors, immunologic mediation and human susceptibility to infectious disease: How much de we know? Psychological Bulletin, 95: 78-108.

KAPLAN HB. 1991. Social psychology of the immune system: a conceptual framework and review of the literature. Soc. Sci. Med., 33.

KEDEM P, BARTOOV B, MIKULINCER M, et SHKOLNIK T. 1992. Psychoneuroimmunology and male infertility: a possible link between stress, coping and male immunological infertility. Psychology and Health, 6: 159-173.

KELLER SE, STEIN M, et CAMERINO MS. 1980. Suppression of lymphocyte stimulation by anterior hypothalamic lesions in the guinea pig. Psychosomatic Medicine, 44: 302.

KELLER SE, WEISS J, et SCHLEIFER S *et al*. 1981. Suppression of immunity by stress: effect of a graded serie of stressors

on lymphocyte stimulation in the rat. Science, 213: 568-570.

KELLER SE, SHAPIRO R, SCHLEIFER SJ, et STEIN M. 1982. Hypothalamic influences on anaphylaxis. Psychosomatic Medicine, 44: 302.

KELLER SE *et al*. 1987. Stress induced alterations of immunity in hypophysectomized rats. Proc. Nat. Aca. Science. 85 (23): 9297-9301.

KHANSARI DN *et al*. 1990. Effects of stress on the immune system. Immunology Today, 11: 170-175.

KIECOLT-GLASER JK *et al*. 1984. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. Journal of Behavioral Medicine, 46: 7-14.

KIECOLT-GLASER JK, GLASER R, SHUTTLEWORTH EC, DYER CS, OGROCKI P, et SPEICHER CE. 1987b. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. Psychosomatic Medicine, 49 (5): 523-535.

KIECOLT-GLASER JK, GLASER *et al*. 1986. Modulation of cellular immunity in medical students. Journal of Behavioral Medicine, 9: 5-21.

KIECOLT-GLASER JK *et al*. 1987a. Marital quality, marital disruption and immune function. Psychosomatic Medicine, 49 (1): 13-34.

KIECOLT-GLASER JK, et GLASER R. 1992. Journal of consulting and Clinical Psychology, 60 (4): 1-7.

KRONFOL Z, et HOUSE JD. 1989. Lymphocyte mitogenis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. Acta Psychiatrica Scandinavia, 80: 142-147.

LAVIA MF, et WORKMAN EA. 1991. Psychoneuroimmunology: Yesterday, today and tomorrow. Acta Neurologica, 13 (4): 335-342.

LAZARUS RS. 1991. Theory based stress measurement. Psychological Inquiry, 1: 41-51.

LAZARUS RS. 1971. The concept of stress and Disease. Society, Stress and Disease. Toronto: Oxford University Press 1: 53-61.

LAZARUS RS. 1966. Psychological stress and the coping process. New York: McGraw Hill.

LAZARUS RS, et MONAT A. 1977. Stress and Coping - some current issues and controversies. Stress and Coping. New York: Columbia University Press.

LAZARUS R, et FOLKMAN S. (Eds.) 1984. Stress, appraisal and coping. New York: Springer Publishing Company.

LEFEBVRE RC, et STANFORD SL. 1985. A multimodal questionnaire for stress. Journal of Human Stress, 11 (2): 69-75.

LEMYRE L. 1986. Stress et appréhension cognitive. Thèse non publiée. Université Laval, Québec.

LEMYRE L, et TESSIER R. 1988. Mesure du stress psychologique (M.S.P.): l'état de se sentir stressé-e. Revue Canadienne des sciences du comportement, 20 (3): 302-321.

LEMYRE L, TESSIER R, et FILLION L. 1990. Mesure du stress psychologique (MSP): manuel d'utilisation. Montréal: Behavior.

LEVI L. 1975. Parameters of emotion: an evolutionary and ecological approach. Dans L. Levi (Ed.), Emotions, their parameters and measurement (p. 705-711). New York: Raven Press.

LEVINE S, et URSIN H. 1980. Coping and health (NATO conference Series III: Human factors). New York: Plenum Press.

LEVY SM, HERBERMAN RB, LIPPMAN M, D'ANGELO T. 1987. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patient with breast cancer. Journal Clinical Oncology, 5: 348-353.

LEVY SM *et al.* 1985. Behavior and cancer. Life style and Psychosocial factors in the initiation and progression of cancer.

LEVY SM, et HERBERMAN RB *et al.* 1990. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. Psychosomatic Medicine, 52: 73-85.

LINN MW, LINN BS et JENSEN J. 1984. Stressful events, dysphoric mood, and immune responsiveness. Psychological Reports, 54: 219-222.

LOCKE SE *et al.* 1984. Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer activity. Psychosomatic Medicine, 46: 441-453.

MASON JW. 1975. Emotion as reflected in patterns of endocrine integration. Dans L. Levi (Ed.). Emotions: their parameters and measurement (p. 143-181). N.Y.: Raven Press.

McCLELLAND C, FLOOR E, DAVIDSON RJ, et SARON C. 1980. Stressed power motivation, sympathetic activation, immune function and illness. Journal of Human Stress, 6 (2): 11-19.

McNAUGHTON ME, SMITH LW, et GRANT I. 1990. Stress, social support, coping resources, and immune status in elderly women. Journal of Nervous and Mental Disease, 178 (7): 460-461.

MEULEMAN J, et KATZ P. 1985. The immunologic effects, kinetics, and use of glucocorticosteroids. Medical Clinics of North America, 69: 805-816.

MONJAN AA. 1981. Stress and immunologic competence: studies in animals. Dans Ader R., Psychoneuroimmunology. New York: Academic Press.

MOUTON C, FILLION L, TAWADROS E, et TESSIER R. 1989. Salivary IgA is a weak stress marker. Journal of Behavioral Medicine, 15 (4): 179-185.

O'LEARY A. 1990. Stress, Emotion and Human Immune Function. Psychological Bulletin, 108 (3): 363-382.

PALMBLAD J., Dans ADER R., (Ed.) 1981. Stress and immunologic competence: studies in man. Psychoneuroimmunology Academic Press. (p. 229-257).

PAUL WE. 1989. Fundamental Immunology, 2ème éd. New York, N.Y.: Raven Press.

PAYAN DG, BREWSTER DR, MISSIRIAN BASTIAN A, et GOETZL EJ. 1984. Substance P recognition by a subset of human T lymphocytes. J. Clin. Invest., 74: 1532-1539.

PAYAN DG, McGILLIS JP, et GOETZL EJ. 1986. Neuroimmunology. Advances of Immunology, 39: 299-323.

RAMIREZ AJ *et al.* 1989. Stress and relapse of breast cancer. Brit. Medicine Journal, 298: 291-293.

RASKOVA H *et al.* 1987. Pharmacologic interventions to Antogonize Stress-induced Immune Consequences. The Annals of the New York Academy of Sciences, 496: 437-446.

RILEY V. 1981a. Psychoneuro-endocrine influences on immunocompetence and neoplasia. Science, 212: 1100-1109.

RILEY V, FITZMURICE MA, et SPACKAMAN DH. 1981b. Psychoneuro-immunologic factors in neoplasia: studies on animals. Dans Ader R.: "Psychoneuroimmunology", p. 50-52. Academic Press #31, New York.

ROITT I, BROSTOFF J, et MALE D. 1989. Immunologie (2ème éd.) St-Louis, MO: Mosby.

ROSZMAN TL, CROSS RJ, BROOKS WH et MARKESTERY WR. 1982. Hypothalamic-immune interactions. I. The effect of hypothalamic lesions on the ability of adherent spleen cells to limit lymphocyte blastogenesis. Immunology, 45: 737-743.

SCHERRER B. 1984. Biostatistiques. (Ed.) Chicoutimi: Gaétan Morin éditeur.

SCHLEIFER SL *et al*. 1983. Suppression of lymphocytes stimulation following bereavement. Journal of American Medical Association (JAMA), 250: 374-377.

SELYE H. 1950. The physiology and pathology of exposure to stress. Montréal: Acta.

SELYE H. 1951-1956. Annual Report on stress. Montréal: Acta.

SELYE H. 1973. The evolution of the stress concept. American Scientist, , 61: 692-299.

SELYE H. 1974. Stress sans détresse. Montréal: La Presse.

SELYE H. 1975. Le stress de la vie. Ottawa: Gallimard-Lacombe.

SELYE H. 1980. Selye's guide to stress research (Ed.) vol. 1 New York: Van Nostrand Reinhold Company.

SELYE H. 1982. History and present status of the stress concept. Dans L. Goldberger & S. Bretniz (Eds). Hanbook of stress, 7-17. New York: The Free Press.

SELYE H. 1983. Selye's guide to stress research (Ed.) vol. 3 New York: Van Nostrand Rienhold Company.

SHAVIT Y, TERMAN G, MARTIN F, LEWIS J, LIEBSKIND J, et GALE R. 1985. Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer. Journal of immunology, (suppl) 135: 834-837.

SHEA J, CLOVER K, et BURTON R. 1991. Relationships between measures of acute and chronic stress and cellular immunity. Medical Science Research, 19: 221-222.

SHEKELLE RB *et al*. 1981. Psychological depression and te 17-year risk of cancer. Psychosomatic Medicine, 43: 117-125.

SOLOMON GF, et AMKRAUT AA. 1981. Psychoneuroendocrinological effects of the immune response. Ann. Rev. Microbiology, 35: 155-184.

SOLOMON GF. 1987. Psychoneuroimmunology: Interactions between central nervous system and immune system. J. Neurosciences Research, 18: 1-9.

SOLOMON GF. 1985. The emerging field of psychoneuroimmunology. Advances, 2: 6-19.

SOLOMON GF. 1989. Psychoneuroimmunology and human deficiency virus infection. Psychiatric Medicine, 7: 47-57.

SPITZER RL, ENDICOTT J, et ROBBINS E. 1978. Research diagnostic criteria: Rationals and reliability. Archives General Psychiatry, 35: 773-782.

STAMITZ AM, BAJUS D, et BIENENSTOCK D. 1986. Differential effects of VIP, SP and somatostatine on immunoglobuline synthesis and proliferation by lymphocytes of Peyer's patches, mesenteric lymphnodes and spleen. Journal of Immunology, 136: 152-165.

STEIN M, KELLER SE, et SCHLEIFER SJ. 1985. Stress and the immuno-modulation: the role of depression and neuro-endocrine functions. Journal of Immunology, 135: 827-833.

STEIN M, SCHIAVI RC, et CAMERINO M. 1976. Influence of brain and behavior on the immune system. Science, 191: 435-440.

STONE AA *et al*. 1987. Evidence that secretory IgA antibody is associated with daily mood. Journal of Personality and Social Psychology, 52: 988-993.

SYVALAHTI E, ESKOLA J, RUUSKONEN O, et LAINE T. 1985. Non suppression of cortisol in depression and immune function. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. 9: 413-422.

SZENTIVANYI A, et FIUP G. 1958. Anaphylaxis and the nervous system II. Ann. Allergy, 16: 143-151.

THOMAS PD, GOODWIN JM, et GOODWIN JS. 1985. Effect of social support on stress-related changes in cholesterol level, uric acid and immune function in an elderly sample American Journal of Psychiatry, 142 (6): 735-737.

TONDO L, PANI PP, PELLEGRINI-BETTOLI R, MILIA G *et al*. 1988. T-lymphocytes in depressive disorder. Medical-Science-Reseach, 16 (16): 867-868.

UDELMAN DL, et UDELMAN HD. 1991. Affects, neurotransmitters and immunocompetence. Stress Medicine, 7: 159-162.

VINGERHOESTS AJJM, et ASSIES J. 1991. Psychoneuroencrinology of stress and emotions: Issues for future research. Psychotherapy Psychosomatic, 55: 69-75.

WAREICKA DJ, et LEVY NL. 1980. Central nervous system (CNS) control of immune response: effect of hypothalamic lesions on PHA responsiveness in rats. Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 39: 914.

WEISSE CS. 1992. Depression and immunocompetence: a review of the literature. Psychological Bulletin, 111 (3): 475-489.

WILLIAMS JM, et FELTEN DL. 1981. Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: a comparative histofluorescence study. Anat. Rec., 199: 531-542.

WORKMAN EA, et LAVIA MF. 1987a. Immunologic effects of psychological stressors: a view of the literature. Int. J. Psychosomatics, 34: 35-40.

WORKMAN EA, et LAVIA MF. 1987b. T-lymphocyte polyclonal proliferation: effects of stress and stress response style on medical students taking national board examinations. Clinical Immunology and Immunopathology, 43 (3): 308-313.

ZAUTRA AJ, OKUN MA, ROBINSON SE, LEE D, ROTH SE, et EMMANUAL J. 1988. Life stress and lymphocytes alterations among patients with reumatoid arthritis. Health Psychology, 8 (1): 1-14.

ZIV Y., SHOHAT V, WOLLOCK I, GELERNTER et DINTSMAN M. 1992. Lymphocyte subpopulation before and after operation in patients with benign vs malignant breast cancer. Panminerva Med., 34: 55-59.

ANNEXES

ANNEXE I

Lettre de consentement

Une étude portant sur les notions de stress psychologique et de compétence immunitaire se déroule à l'hôpital Notre-Dame conjointement avec l'Institut Armand Frappier (IAF) et l'Université Laval. Cette étude est réalisée avec la collaboration d'une équipe médicale de Notre-Dame notamment le Dr Flore Fournelle Lebuis et une équipe de chirurgiens représentée à Notre Dame par le Dr. Maurice Falardeau. Elle est dirigée par une équipe d'immunologie et d'endocrinologie de l'Institut Armand Frappier représentée par les Drs. Rosemonde Mandeville et Andrée Roberge et une étudiante graduée Rita Piché ainsi que par une équipe en psychologie de l'Université Laval représentée par les Drs. Louise Lemyre et Réjean Tessier et une étudiante graduée Lise Fillion.

La cueillette de données doit s'effectuer en trois (3) phases : une avant le diagnostic final donné par le chirugien concernant votre masse au sein et deux après (1 et 12 mois post-op) entre les mois de Janvier 1991 et Décembre 1992. Les rencontres sont d'environ une heure et se déroulent à l'hôpital Notre-Dame. Il est entendu que ces données demeureront confidentielles et que jamais aucune divulgation identifiée à votre nom n'en sera faite.

Je, soussignée, consens à participer à l'ensemble des trois phases de cette recherche sur le stress et l'immunologie. Ma participation consistera à remplir des questionnaires, à participer à une courte entrevue et à fournir des échantillons sanguins selon les conditions, dans les délais suggérés à ce moment et avec les risques minimuns que cela comporte (risque d'ecchymose (bleu) ou de réaction vago-vaguale (faiblesse). De plus, j'accepte que les chercheur-es aient accès à mon dossier médical pour les besoins de la recherche.

Je suis également informée que je pourrais être assignée au hasard pour des activités supplémentaires (participation à un groupe de soutien).

Je suis également consciente que je peux me retirer en tout temps, et cela sans préjudice et qu'en aucun cas, je ne serai privée des soins essentiels offerts aux personnes dans ma situation.

Date: _____

Signature du sujet: _____

Signature d'un-e représentant-e de
l'équipe de recherche: _____

ANNEXE II

M.S.P.-25 A

— Après *CHAQUE* item, *ENCERCLEZ* le chiffre de 1 à 8 en indiquant jusqu'à quel degré l'item vous décrit bien *dernièrement*, c'est-à-dire depuis les 4 ou 5 derniers jours.

— Les chiffres de 1 à 8 signifient:

1	2	3	4	5	6	7	8
pas du tout	pas vraiment	très peu	un peu	plutôt oui	passablement	beaucoup	énormément

DERNIÈREMENT, C'EST-À-DIRE EN PENSANT AUX 4 OU 5 DERNIERS JOURS:

1.	Je suis tendu-e ou crispé-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
2.	Je me sens la gorge serrée ou j'ai la bouche sèche.	1 2 3 4 5 6 7 8
3.	Je me sens pressé-e par le temps, coincé-e par le temps, je manque de temps.	1 2 3 4 5 6 7 8
4.	J'ai tendance à sauter des repas ou à oublier de manger.	1 2 3 4 5 6 7 8
5.	Je ressasse les mêmes idées, rumine, jongle, j'ai les mêmes pensées à répétition, la tête pleine.	1 2 3 4 5 6 7 8
6.	Je me sens seul-e, isolé-e, incompris-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
7.	J'ai des douleurs physiques: mal au dos, mal à la tête, mal dans la nuque, mal au ventre.	1 2 3 4 5 6 7 8
8.	Je suis préoccupé-e, tourmenté-e ou tracassé-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
9.	J'ai des variations de température corporelle subites (très froid ou très chaud).	1 2 3 4 5 6 7 8
10.	J'oublie des rendez-vous, des objets ou des affaires à faire.	1 2 3 4 5 6 7 8
11.	Je pleure.	1 2 3 4 5 6 7 8
12.	Je suis fatigué-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
13.	J'ai les mâchoires serrées.	1 2 3 4 5 6 7 8
14.	Je suis calme.	1 2 3 4 5 6 7 8
15.	Je pousse de longs soupirs ou je reprends tout à coup ma respiration.	1 2 3 4 5 6 7 8
16.	J'ai la diarrhée ou des crampes intestinales ou constipé-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
17.	Je suis anxieux-se, inquièt-e ou angoissé-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
18.	Je sursaute (fait des sauts).	1 2 3 4 5 6 7 8
19.	Je prends plus d'une demi-heure à m'endormir.	1 2 3 4 5 6 7 8
20.	Je suis confus-e, je n'ai pas les idées claires, je manque d'attention et de concentration.	1 2 3 4 5 6 7 8
21.	J'ai les traits tirés ou les yeux cernés.	1 2 3 4 5 6 7 8
22.	Je sens «beaucoup de pression sur les épaules».	1 2 3 4 5 6 7 8
23.	Je suis fébrile, j'ai toujours le goût de bouger, je ne tiens pas en place, je suis énervé-e.	1 2 3 4 5 6 7 8
24.	Je contrôle mal mes réactions, mes humeurs, mes gestes.	1 2 3 4 5 6 7 8
25.	Je suis stressé-e.	1 2 3 4 5 6 7 8

Copyright © Lemyre, Tessier & Fillion, , 1990