
Stress et immunité: recension en psychoneuroimmunologie

LISE FILLION

Psychology Department, University of Miami

GILLES KIROUAC

École de psychologie, Université Laval

LOUISE LEMYRE

École de psychologie, Université Laval et

École de psychologie, Université d'Ottawa

ROSEMONDE MANDEVILLE

Immunologie, Institut Armand-Frappier

Résumé

La thèse d'un lien systémique entre le stress et la santé est envisagée depuis longtemps. La psychoneuroimmunologie (PNI) constitue un nouveau secteur de recherche interdisciplinaire fort prometteur permettant d'importants développements dans la recherche sur le stress. La PNI s'intéresse aux relations entre les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire, et cherche notamment à expliquer l'influence des facteurs psychosociaux sur la résistance des individus à la maladie. Les auteurs classiques en PNI ont avancé quatre propositions majeures qualifiant le lien entre le stress et l'immunité. Des études récentes en milieu naturel et en laboratoire documentent de façon empirique ces hypothèses chez les humains. Le but de cet article est de fournir une recension des travaux reliant l'immunité et le stress évalué selon l'état, les stressseurs ou l'évaluation cognitive. Après une définition du stress psychologique selon une perspective transactionnelle, une présentation du système immunitaire et des mécanismes physiologiques d'interrelation, une recension de 50 études humaines en PNI publiées depuis 1985 est présentée en fonction de divers types de

protocoles de recherche. L'article propose ensuite une intégration critique, l'identification de points de convergence et la discussion des hypothèses proposées.

La psychoneuroimmunologie (PNI) constitue un secteur de recherche interdisciplinaire fort prometteur qui s'intéresse aux relations entre les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire. Un de ses objets d'étude concerne les processus biologiques liant le stress psychologique et l'immunité. Entre le stress et la santé, les études épidémiologiques, sociologiques ou psychologiques ont indiqué des relations temporelles entre l'occurrence de stressseurs et celle de maladies (Cohen, 1985; DeLongis, Folkman & Lazarus, 1988; Dohrenwend & Dohrenwend, 1974; Miller, 1988; Minter & Patterson, 1978; Zegans, 1982). Pour expliquer le rôle des stressseurs psychosociaux sur la santé, la thèse de la PNI invoque notamment une diminution de la résistance de l'hôte lors de stress psychologique (Jemmott & Locke, 1984). Pour cela, la PNI propose un mécanisme d'action immunomodulateur lié à la réponse neuro-hormonale associée à l'état de stress. Les recherches en PNI tentent d'explicitier ce mécanisme et de démontrer l'impact de différents stressseurs sur la réponse immunologique. De plus, récemment, plusieurs chercheurs ont fait ressortir l'importance d'inclure, au-delà des stressseurs environnementaux et de l'état de la personne, des médiateurs individuels telle l'évaluation cognitive des stressseurs pour une compréhension transactionnelle du stress (Biondi & Kotzalis, 1990; Herbert & Cohen 1993; La Via & Workman, 1991; Pelletier & Herzog, 1989; Vingerhoets & Assies, 1991). Le but de cet article est de fournir une recension des travaux réalisés en PNI sur le lien entre l'immunité et le stress selon une perspective

transactionnelle qui inclut l'évaluation cognitive des stressseurs.

Après avoir défini le stress psychologique et l'évaluation cognitive des stressseurs dans le contexte d'une analyse transactionnelle, et après avoir brièvement présenté le système immunitaire ainsi que les mécanismes physiologiques d'interrelation, quatre propositions principales issues de la thèse psychoneuroimmunologique sont discutées à la suite de la recension d'une cinquantaine d'études empiriques publiées depuis 1985, reliant des stressseurs psychosociaux et des marqueurs immunologiques. La présentation tente de rendre accessible aux novices les concepts spécialisés nécessaires à la compréhension multidisciplinaire de la PNI.

Le stress psychologique

Le champ du stress psychologique est vaste et comporte plusieurs volets. Parmi les plus citées, la définition du stress psychologique qui provient du modèle transactionnel proposé par Lazarus (1966, 1971, 1991) et ses collègues (Lazarus, Cohen, Folkman, Kanner & Schaeffer, 1980; Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus & Launier, 1978) offre un cadre conceptuel englobant. Le stress y réfère à la notion de transaction entre les demandes et les ressources de la personne. Le modèle intègre (a) les stressseurs, (b) l'évaluation cognitive des stressseurs et (c) l'état ou réponse de stress.

LES STRESSEURS

Les stressseurs correspondent à des événements ou des situations de vie comportant un potentiel de changement et nécessitant une adaptation; lorsqu'ils correspondent à des situations de vie soudaines, nouvelles, intenses ou liées à un changement majeur, l'appellation stressseur aigu est généralement utilisée (Baum, Singer & Baum, 1981; Holmes & Rahe, 1967; Tausig, 1982). Les stressseurs chroniques, eux, correspondent aux difficultés de vie vécues de façon répétitive dans la vie quotidienne et qui exercent des pressions continues sur l'individu (DeLongis, Coyne, Dakof, Folkman & Lazarus, 1982;

Eckenrode, 1984; Lemyre & Tessier, 1988). Pour mesurer les stressseurs, les méthodes dites subjective (autorapportée) et objective (contextuelle) sont utilisées. La méthode subjective consiste, de façon opérationnelle, en listes de stressseurs à cocher par les répondants, telle l'échelle classique de Holmes et Rahe (1967). Ce type de mesure permet d'évaluer l'occurrence des stressseurs vécus au cours d'un intervalle temporel délimité (généralement 12 mois). La méthode dite objective correspond à l'évaluation de l'environnement social par le chercheur tiers parti, à partir d'une entrevue semi-structurée. Le Life-Events and Difficulties Schedule (LEDS) développé par Brown et ses collaboratrices (Brown, Bifulco & Harris, 1987; Brown & Harris, 1978) en constitue un exemple classique. Selon des critères factuels et standardisés, la méthode permet l'identification des stressseurs ainsi que l'évaluation de leur sévérité et autres caractéristiques contextuelles (Perte, Danger, Défi et autres) pouvant être liées à l'occurrence de maladies (Brown, 1991; Brown & Harris, 1989).

L'ÉVALUATION COGNITIVE DES STRESSEURS

Le modèle théorique de Lazarus suggère que l'évaluation cognitive des stressseurs constitue un médiateur important dans la relation entre la demande environnementale et la réponse de la personne. Selon ce modèle, l'intensité et l'amplitude de la réponse de stress dépendent de l'évaluation de l'enjeu impliqué dans la transaction avec le stressseur (*First Appraisal*) ainsi que de l'évaluation de la capacité à prévenir ou à gérer le stressseur (*Second Appraisal*).

De nombreux chercheurs complètent leur liste de stressseurs par l'ajout de différents items d'évaluation cognitive, tels que l'impact perçu (Horowitz, Wilner & Alvarez, 1979; Sarason, Johnson & Siegel, 1978), la désirabilité (Rhodewalt & Zone, 1989; Vinokur & Selzer, 1975), l'importance (Parkes, 1986), le contrôle (Averill, 1973; Flannery, 1986; Folkman, 1984; Thompson, 1981), la menace (Lazarus, 1966; Mason, 1975), la prévisibilité, l'incertitude ou l'anticipation (Paterson &

Neufeld, 1987).

Selon la perspective transactionnelle, l'évaluation cognitive constitue un type de variable intermédiaire dans la relation stress-eur-état de stress (Edwards & Endler, 1989; Foresythe & Compas, 1986; Holm, Holroyd, Hursey & Penzicn, 1986; Lemyre & Tessier, 1993). D'autres dimensions relatives à la personne ou à son environnement, telles que la personnalité, les ressources externes et les caractéristiques contextuelles de la situation, peuvent moduler la transaction (Lazarus & Folkman, 1984). Néanmoins, il demeure que cette approche met l'accent sur la considération simultanée des stresscurs, de l'évaluation cognitive et de l'état de stress.

L'ÉTAT DE STRESS

Selon une perspective transactionnelle, l'état de stress psychologique correspond à une réponse de type émotionnel résultant de l'interaction entre l'individu et une demande de l'environnement social (Lazarus & Folkman, 1984). Bien qu'il existe des mesures qui évaluent directement l'expérience de se sentir stressé (Lefebvre & Sandford, 1985; Lemyre & Tessier, 1988), la composante psychologique de l'état de stress n'est pas clairement définie et est le plus souvent assimilée à des mesures d'états psychologiques similaires ou théoriquement convergents dont notamment l'anxiété, la dépression, l'estime de soi, l'inhibition sociale (Friedman, Clark & Gershon, 1992). Ces mesures semblent partager un facteur de détresse commun et sont fortement corrélées (Dobson, 1985; Tessier, Fillion, Muckle & Gendron, 1990; Watson & Pennebaker, 1989).

En opposition aux stresscurs qui représentent la dimension environnementale de la transaction, l'état de stress correspond, selon cette perspective, à la réponse de l'individu sur le plan psychologique. Cet état serait concomitant à la réponse physiologique neuro-immunitaire.

L'immunité

La thèse psychoneuroimmunologique soutient que le stress est lié à la maladie par

l'entremise d'une réponse immunitaire modifiée. Le système immunitaire (SI) joue un rôle de défense et protège l'organisme humain contre les micro-organismes générateurs d'infections (pathogènes) ou d'autres substances susceptibles de perturber l'état de santé. Le SI coordonne un ensemble de cellules et d'activités diverses visant la neutralisation et l'élimination des antigènes qui signalent les pathogènes (voir Roitt, 1992). Les réponses immunologiques qui sont spécifiques à certains antigènes se manifestent grâce aux lymphocytes B et T. D'une part, les lymphocytes B qui circulent dans le sang assurent l'immunité dite «humorale» par la production d'anticorps (dont sont les immunoglobulines IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) ayant la capacité de détruire l'antigène. D'autre part, les lymphocytes T assurent l'immunité dite «cellulaire» en produisant des lymphokines et des cytokines (médiateurs ayant une action pharmacologique) qui permettent la régulation de la réponse immunologique ainsi que la destruction de l'antigène. Selon leur fonction, les lymphocytes T se subdivisent en deux groupes: (1) les cellules T «helper» (CD4+)¹ qui influencent de façon positive la réponse immunologique, et (2) les CD8+, cellules T qui induisent des fonctions cytotoxiques ou suppressives.

Par ailleurs, les réponses immunologiques non spécifiques sont effectuées, entre autres, par les cellules NK (*Natural Killer*) qui reconnaissent les altérations membraneuses de certaines cellules tumorales ou de cellules infectées par des virus. Par leur capacité cytotoxique, elles jouent un rôle dans la défense contre les cancers et les infections virales. Elles sont parfois associées à une troisième classe de lymphocytes et sont alors dénommées LGL (*Large Granular Lymphocyte*). Les réponses non spécifiques du SI sont également attribuables à d'autres cellules mononucléaires, les monocytes et les macrophages, ainsi qu'à diverses cellules polynucléaires.

¹ CD: abréviation de la nomenclature *Cluster Designation* des marqueurs immunologiques.

MESURES DE LA RÉPONSE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Parmi toutes les composantes du SI, les indicateurs immunologiques les plus fréquemment utilisés en PNI se regroupent en deux catégories, soit les mesures quantitatives et les mesures fonctionnelles. Parmi les mesures quantitatives se retrouvent: (1) le nombre (décompte) des lymphocytes T *helper* (CD4+) et des lymphocytes T suppresseurs ou cytotoxiques (CD8+), (2) le ratio CD4/CD8, (3) la quantification des cellules NK (CD16+, CD56+ ou CD57+), (4) le dosage des anticorps totaux (ou immunoglobulines totales), (5) le dosage d'anticorps spécifiques, et (6) la quantification de cytokines tel l'Interleukine2 (IL-2). À partir d'échantillons de sang frais provenant de la circulation périphérique, les mesures quantitatives sont généralement effectuées *in vitro* et correspondent au décompte des différentes sous-populations de cellules effectives du SI.

Parmi les mesures fonctionnelles se retrouvent: (a) la blastogenèse, transformation des lymphocytes en réponse à une stimulation non spécifique par des agents mitogènes telles la concavaline A (ConA) et la phytohémagglutinine (PHA) qui permettent d'évaluer l'ampleur de la division cellulaire des cellules T, ou tel le pokeweed (PKW) qui sert à l'évaluation des cellules T et des cellules B en division, (b) la transformation des lymphocytes en réponse à une stimulation spécifique par des antigènes tel un fragment peptidique du virus d'Epstein Barr (EBV) ou celui de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), (c) l'évaluation de l'habileté des lymphocytes à synthétiser et à libérer des cytokines, ou (d) l'estimation de l'activité cytotoxique des cellules NK (ACNK) par la libération («relargage») du chrome radioactif de cellules cibles prémarquées qui sont détruites. Lors de la blastogenèse, il est également possible d'effectuer un dosage de cytokines tel l'IL-2. L'estimation de la réponse blastogénique (aussi dite proliférative) ainsi que celle de la sécrétion des cytokines témoignent de l'ampleur de la réponse du SI.

Les mesures quantitatives permettent la

quantification du nombre de cellules effectives du SI, les mesures fonctionnelles permettent l'évaluation de leur capacité à effectuer leur fonction de défense. La variété et la complexité de ces mesures ne représentent qu'une portion simplifiée de la réponse du SI. De plus, le système immunitaire agit en interdépendance avec les systèmes nerveux et endocriniens, ce qui permet des mécanismes d'interrelation entre la réponse psychologique de stress et la réponse immunitaire.

MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES POUVANT RELIER LE STRESS ET L'IMMUNITÉ

La thèse d'un lien entre le stress psychologique et l'immunité requiert des propositions de mécanismes d'interrelation entre les deux systèmes. Les connaissances accumulées en physiologie permettent d'identifier trois mécanismes principaux. Dans l'ordre de leur documentation et diffusion scientifique, il s'agit de: (a) la médiation neuroendocrinienne, (b) l'influence directe du système nerveux, et (c) l'émission de comportements immunomodulateurs.

(a) *La médiation neuroendocrinienne.* Lors d'une réponse de stress, c'est généralement la branche sympathique du système nerveux autonome (SNA) qui active un état d'éveil physiologique, et exceptionnellement la voie inhibitrice parasympathique du SNA (Asterita, 1985). En plus de cet effet initial immédiat, le système nerveux sympathique (SNS) stimule également les glandes médulosurrénales qui libèrent des hormones, l'adrénaline et la noradrénaline (catécholamines), dans le courant sanguin. Ces catécholamines prolongent l'effet d'activation et provoquent une cascade d'événements endocriniens impliquant la libération de plusieurs hormones: rénine, gastrine, thyroxine, etc. (Borysenko, 1988). Cet effet de mobilisation générale correspond à la réaction de lutte ou de fuite («*fight or flight*») proposée par Cannon (1931).

L'activation initiale du système nerveux central (SNC) entraîne également une autre stimulation de type neuroendocrinienne.

Selye (1950) a particulièrement contribué à en expliciter le fonctionnement et les mécanismes. Lors d'un stress, la stimulation du SNC amène la libération du facteur corticotrope (CRF) par l'hypothalamus. Ce facteur CRF entraîne l'hypophyse à libérer l'hormone corticostimuline (ACTH), laquelle stimule le cortex surrénalien qui libère les corticoïdes. Plusieurs recherches suggèrent que les conséquences hormonales de l'activation physiologique associée à la réponse physiologique de stress altèrent le fonctionnement du SI (voir Daruna & Morgan, 1990). Les corticoïdes inhibent le métabolisme et la prolifération des lymphocytes ainsi que plusieurs autres fonctions du SI (Borysenko & Borysenko, 1982). L'influence du stress psychologique sur le SI semble aussi se manifester au niveau des catécholamines, des opioïdes endogènes et des hormones pituitaires telles l'hormone de croissance, l'ACTH, la β -endorphine, l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone thyroïdienne (TSH) et la vasopressine (ADH) (Dantzer & Kelley, 1989; Daruna & Morgan, 1990). Des récepteurs pour une grande variété d'hormones ont été identifiés à la surface des lymphocytes (Ader & Cohen, 1993; Borysenko, 1988).

(b) *L'influence directe du système nerveux.* Par ailleurs, les aspects neurophysiologiques reliant directement les systèmes immunitaire et nerveux suggèrent une communication efférente entre ces deux systèmes. Des connexions directes entre l'hypothalamus et les organes lymphoïdes ont été découvertes et des effets immunologiques précis, spécifiques à des lésions dans des régions particulières de l'hypothalamus, ont été démontrés (Fujiwara et al., cités par Jemmott & Locke, 1984; Livnat, Felten, Bellinger & Felten, 1985; Stein, Schiavi & Camerino, 1976). Cette communication est réalisée notamment par l'intermédiaire des fibres nerveuses qui innervent les organes lymphoïdes et les glandes mésentériques. Plusieurs neurotransmetteurs, dont l'acétylcholine et l'épinéphrine ainsi que des peptides, sont libérés par ces fibres nerveuses et semblent impli-

qués dans l'influence sur le système immunitaire (Felten, 1991). Cette communication entre les deux systèmes immunitaires et nerveux serait réciproque (Carr & Blalock, 1991). Par ailleurs, des phénomènes immunomodulateurs provoqués par conditionnement (Ader, Felten & Cohen, 1991; Spector, 1987) ou lors de suggestions hypnotiques (Black, Humphrey & Niven, 1963; Ikemi & Nakagawa, 1962) appuient également la présence de communications directes entre les deux systèmes nerveux et immunitaires.

(c) *L'émission de comportements immunomodulateurs.* Un troisième mécanisme permettant de lier le stress et l'immunité implique une association entre la réponse de stress et l'émission de certains comportements qui ont une incidence sur l'immunité (Cohen & Williamson, 1988; Conway, Vickers & Ward, 1981). Parmi ces comportements se retrouvent le manque de sommeil, la consommation d'alcool et de drogues (dont la caféine et la nicotine), le manque d'exercice ainsi qu'une mauvaise alimentation (Kiecolt-Glaser, 1988). Le détail des mécanismes d'interrelation est complexe et encore à documenter de façon précise et spécifique.

Au-delà du rôle de certains comportements sur la physiologie, la PNI adopte un modèle biopsychosocial qui relie le stress psychologique et l'immunité.

Stress psychologique et immunité

Faisant suite au développement scientifique dans chacun des domaines, soit du stress psychologique, soit de l'immunité, les études multidisciplinaires se sont multipliées, surtout à partir des années 1985, pour étayer la thèse d'un lien systémique entre le stress psychologique et l'immunité. Cette thèse a été abordée sous plusieurs considérations; elle implique entre autres, selon les principaux auteurs intéressés au stress psychologique en PNI, des répercussions qui peuvent se regrouper autour de quatre hypothèses complémentaires formulées à travers les ans. Selon les aspects considérés: (1) les stressors psychosociaux affectent la compétence immunitaire

par l'entremise d'une réponse immunodépressive (Rogers, Dubey & Reich, 1979), (2) l'effet immunodépresseur s'observe lors d'état de stress intensif et prolongé (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1987), (3) la diminution de la compétence immunitaire rend l'individu plus vulnérable à la maladie (Jemmott & Locke, 1984), et inversement (4) la diminution de l'état de stress est associée à une augmentation de la réponse immunologique (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1992).

Ces quatre propositions proviennent de développements théoriques ou de résultats préliminaires, et peuvent être revues aujourd'hui à la lumière d'une cinquantaine d'études publiées depuis 1985 sur l'immunité humaine et le stress. Chacune de ces études documente généralement plus d'une hypothèse. Elles abordent le stress selon divers aspects de la perspective transactionnelle, soit par les stressseurs, l'évaluation cognitive ou l'état psychologique. Leur contribution respective se caractérise davantage en fonction du schème de recherche sur lesquelles elles reposent, les unes traitant de stress d'occurrence naturelle, les autres de stress en laboratoire. Conséquemment, le corpus empirique de la psychoneuroimmunologie du stress est présenté ci-dessous selon quatre types de devis: (a) corrélationalnel, (b) quasi-expérimental, (c) expérimental, et (d) clinique. Suite à la recension de ces études, la synthèse de leurs résultats permet de discuter des quatre hypothèses de la PNI en regard du stress.

LES ÉTUDES CORRÉLATIONNELLES RELIANT LES STRESSEURS ET L'IMMUNITÉ

Plusieurs études ont été réalisées afin de préciser la relation entre les stressseurs et l'immunité. Kemeny, Cohen, Zegans et Conant (1989) étudient des patients infectés par le virus HSV et relient négativement une mesure subjective de stressseurs vécus avec le dosage de cellules CD4+ ($r = -.47$) et CD8+ ($r = -.41$). De plus, ils observent une relation négative entre l'intensité de l'état de stress (anxiété, hostilité et dépression) et la quantité de CD8+ ($r = -.47, -.57$ et $-.49$). Zaura,

Okun, Robinson, Lee, Roth et Emmanuel (1989) ont également étudié, de façon prospective, la relation entre les stressseurs auto-rapportés et l'immunité (CD4+ et CD8+), chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde. Les stressseurs aigus sont reliés négativement au ratio CD4/CD8 ($r = -.39$) et les stressseurs chroniques sont positivement liés au pourcentage de cellules B ($r = .44$). L'état de détresse est inversement relié au pourcentage de cellules T ($r = -.29$ et $r = -.31$). Utilisant une mesure de stressseurs contextuels, le LEDS, McNaughton, Smith et Grant (1990) observent une relation négative entre l'occurrence de stressseurs et le ratio CD4/CD8 ($r = -.36$).

Ces résultats soutiennent la première hypothèse d'un rôle immunodépresseur des stressseurs mais des résultats contradictoires sont également observés. Étudiant la relation entre les stressseurs autorapportés, l'état de stress et le ratio CD4/CD8, Shea, Clover et Burton (1991) observent des associations positives et curvilinéaires entre le ratio CD4/CD8 et le nombre de stressseurs ($r = .59$) ainsi qu'avec une mesure d'anxiété ($r = .48$). Workman et La Via (1987a) étudient la relation entre les stressseurs, l'évaluation cognitive de l'impact des stressseurs et la réponse proliférative des lymphocytes T à la PHA. Aucune relation entre les stressseurs et l'immunité n'est observée. Seul l'impact perçu est lié à la blastogenèse ($r = .47$), et cela positivement.

Ainsi, si certaines études corrélationalles appuient la relation entre les stressseurs et l'immunité, il est difficile de conclure puisque les relations observées ne sont pas constantes. En plus de la nature corrélationalle des devis, deux principales critiques portent sur le choix des mesures. D'une part, il s'agit de mesures de stressseurs subjectives et générales. D'autre part, la plupart de ces études utilisent le ratio CD4/CD8. Or, cette mesure quantitative est maintenant reconnue comme moins sensible au stress que d'autres indicateurs immunologiques (Herbert & Cohen, 1993; Kiecolt-Glaser & Glaser, 1992).

LES ÉTUDES QUASI EXPÉRIMENTALES LORS DE STRESSEURS NATURELS

Des protocoles de recherche quasi expérimentaux ajoutés à la compréhension de la relation stressleur – immunité, soit en précisant un stressleur spécifique, soit en suivant la séquence temporelle. Différentes transactions impliquant divers stresseurs naturels, aigus ou chroniques, ont fait l'objet d'étude; elles peuvent se regrouper en quatre catégories.

(a) *La perte d'un proche et l'immunité.* Bartrop, Lazarus, Luckhurst et Kiloh (1977), Linn, Linn et Jensen (1984) ainsi que Schleifer, Keller, Camcrino, Thornton et Stein (1983) avaient déjà rapporté un effet immunodépresseur lors d'un deuil. En 1987, Irwin, Daniels et Weiner comparent l'ACNK selon trois différentes conditions de deuil d'après une mesure subjective de stresseurs. Chez les sujets endeuillés, les groupes avec des scores de stresseurs Moyen et Haut se distinguent du groupe Peu de stresseurs, par un indice de dépression plus élevé et par une diminution de l'ACNK. La réduction de l'ACNK est liée au score de dépression ($r = .28$), dans le sens attendu.

Par ailleurs, Kiecolt-Glaser et collaborateurs (1987a) comparent deux groupes de femmes qui diffèrent selon leur statut marital mais appariées sur plusieurs autres variables sociodémographiques (âge, scolarité, revenu, nombre d'enfants). Le groupe Séparées/Divorcées manifeste une réponse immunologique inférieure à celui du groupe Mariées sur deux tests fonctionnels (ConA et PHA) et deux mesures quantitatives (CD4+, NK). Lors d'une séparation conjugale récente, l'effet immunomodulateur semble plus marqué; de plus, lorsque le niveau d'attachement avec l'ex-conjoint demeure élevé, l'effet négatif sur l'immunité apparaît plus important. Enfin, parmi les femmes mariées, celles qui présentent un bon ajustement dans leur relation conjugale ont une meilleure réponse immunitaire (blastogénèse avec ConA et PHA). Ces résultats sont corroborés lors d'une étude récente de la même équipe lors d'une discussion en laboratoire concernant des

problèmes conjugaux; une meilleure réponse immunologique (ACNK, ConA, PHA, nombre de cellules T) est observée chez les couples qui expriment moins d'hostilité et d'agressivité (Kiecolt-Glaser et al., 1993).

Ces études appuient l'effet immunodépresseur lors d'un stresseur naturel et font ressortir la sensibilité de l'évaluation fonctionnelle des lymphocytes T (en réponse à la stimulation par mitogènes PHA et ConA) et des cellules NK lors d'exposition à ce type de stresseurs. Ces études démontrent également une relation négative entre l'état dépressif et l'immunité (voir Weisse, 1992 pour une recension).

(b) *Les examens académiques et l'immunité.* Un autre stresseur naturel, mais dont l'occurrence est facilement contrôlable ou prévisible, concerne les examens académiques. Cette situation constitue une transaction fréquemment étudiée en PNI et bénéficie d'une validité écologique reconnue.

Glaser et collaborateurs (1985) démontrent dans des études avec prétest et posttest que la situation d'examens est associée à une diminution de la blastogénèse à la PHA et à la ConA ainsi qu'à une baisse du nombre de cellules CD4+ et CD8+. Ces résultats d'immunodépresseion lors d'examens sont répliqués sur d'autres paramètres dont l'ACNK et le nombre de cellules NK (Glaser, Rice, Speicher, Stout & Kiecolt-Glaser, 1986), la quantité d'interféron et de récepteurs d'IL-2 (Glaser et al., 1990) ainsi que la réponse spécifique des lymphocytes au virus EBV (Glaser et al., 1993).

Lors d'une situation d'examens où la moitié des sujets reçoivent préalablement un entraînement à la relaxation, la diminution du ratio CD4/CD8 et de l'ACNK s'observe lors des examens; cependant, pour le groupe Relaxation, la quantité des cellules CD4+ et CD8+ est positivement reliée à la fréquence de la pratique à la relaxation et la détresse psychologique est diminuée (Kiecolt-Glaser et al., 1986).

D'autres études portent sur la séquence temporelle lors de ce stressleur académique.

Une diminution de l'ACNK et de l'IL-2 est observée deux semaines avant l'examen alors qu'une diminution de la blastogénèse à la ConA est signalée deux semaines après (Dorian, Keystone, Gorczynski & Darby, 1986). Évaluant sensiblement les mêmes paramètres, Halvorsen et Vassend (1987) observent également une diminution du niveau de l'IL-2 un jour avant l'examen, et une diminution de la blastogénèse à la PHA deux semaines après. Enfin, dans une autre étude comparant des étudiants appariés au niveau de l'âge et du sexe, une diminution de la blastogénèse à la PHA est observée de la première à la quatrième semaine suivant l'examen, alors que les taux redeviennent comparables à ceux du groupe contrôle au cours de la sixième semaine posttest (Workman & La Via, 1987b).

L'ensemble de ces études atteste un effet immunomodulateur lors d'une situation d'examen et démontre la sensibilité de la blastogénèse en réponse à la ConA et à la PHA, du dosage de l'IL-2 et de l'évaluation de l'activité cellulaire des NK (ACNK). Sur le plan méthodologique, ce type d'étude fait toutefois ressortir un problème de standardisation dans le moment de la prise de mesure qui varie d'une étude à l'autre. Cela soulève la question même de la temporalité dans le processus de stress.

(c) *L'annonce d'un diagnostic et l'immunité.* L'annonce d'un diagnostic a également été liée à l'immunité à titre de stressor naturel aigu. Peu après l'annonce d'un diagnostic de cancer du sein (stade précoce I ou II), 52% de la variance de l'ACNK est associée à des marqueurs de stress psychologique tels l'état de fatigue, la détresse, l'ajustement à la maladie et l'âge (Levy, Herberman, Maluish, Schlien & Lippman, 1985). Chez les mêmes patientes, trois mois plus tard, 29% de la variance de l'ACNK est corrélée à la fatigue et à la perception de soutien social (Levy, Herberman, Lippman, & d'Angelo, 1987). En 1990, l'étude est reprise auprès de 61 femmes et 33 % de la variance de l'ACNK est expliquée d'abord par des variables psychosociales

(«*coping*» et soutien social), puis des variables médicales (type de chirurgie et récepteurs hormonaux de la tumeur) (Levy et al., 1990).

Biondi, Pancheri et Costugno (1987) n'observent aucune différence au niveau de la réponse à la PHA, ni au niveau de l'échelle de dépression du MMPI, entre les groupes Cancer du sein et Tumeur bénigne quelques jours après le diagnostic de la tumeur. Cependant, les femmes qui présentent un score plus élevé aux échelles de dépression et de déni du MMPI manifestent une réponse blastogénique inférieure à la PHA. Fillion (1993) reproduit les résultats de Biondi et al. (1987) en n'observant aucune différence entre les deux groupes, ni au niveau de la réponse à la PHA, ni non plus au niveau de l'état de stress ressenti. Toutefois, chez les deux groupes Bénin et Malin, les réponses à la PHA et à la ConA sont associées à l'évaluation cognitive de la Maîtrise perçue face au diagnostic de la tumeur. De plus, la réponse à la ConA est inversement liée à l'Impact perçu et à l'état de stress chez le groupe Cancer.

Bovbjerg et al. (1990) étudient également la réponse à la PHA chez un groupe de patients cancéreux, de stade plus avancé, avant et lors d'une hospitalisation pour un traitement de chimiothérapie. La réponse à la PHA est diminuée et l'anxiété (STAI) plus élevée lors de l'hospitalisation; l'état d'anxiété n'est toutefois pas relié à la PHA et aucune mesure d'évaluation cognitive n'est disponible.

Chez une population différente, mais lors d'une transaction avec un stressor similaire, soit l'annonce d'un diagnostic d'une maladie grave, la séropositivité HIV, Ironson et al. (1990) observent que la réponse à la PHA est diminuée lors de l'anticipation du diagnostic. Tout comme dans les études de Biondi et al. (1987), et de Fillion (1993), la notification du diagnostic n'affecte pas la réponse à la PHA. Toutefois, l'évaluation cognitive du diagnostic (Évitement cognitif selon l'IES de Horowitz) est liée à la PHA (Antoni et al., 1990). Dans les études d'Ironson et al. (1990) et d'Antoni et al. (1990), les stratégies de gestion (*coping*), particulièrement la dimension Déni, sont également liées à la réponse

à la PHA ($r = .48$). Ces études font ressortir que l'évaluation cognitive ainsi que d'autres variables psychosociales intermédiaires entre le stress et l'état de stress semblent aussi agir comme médiateurs dans la relation entre le stress et l'immunité.

Ces études relient des stressés aigus à l'immunité et appuient l'hypothèse d'un effet immunodépresseur associé au stress. Toutefois, l'immunomodulation n'est pas toujours présente et semble notamment varier selon la durée et la temporalité de la transaction, de même que selon le type de paramètre immunologique étudié. Le manque de standardisation dans le moment des prises de mesures rend difficile la comparaison des résultats. L'étude de stressés chroniques peut contourner certains de ces problèmes de temporalité.

(d) Les stressés chroniques et l'immunité. Les stressés chroniques réfèrent à des situations perdurantes. L'infertilité en constitue un exemple chez des patients souhaitant procréer. Kedem, Bartoov, Mikulincer et Shkolnik (1992) observent des corrélations significatives entre l'évaluation cognitive de la détresse associée au problème d'infertilité et le nombre de leucocytes ($r = .24$), de même qu'entre le mode de gestion (*coping*) actif et le nombre de leucocytes ($r = .26$). En prenant uniquement les sujets dont l'infertilité demeure inexplicée, ces corrélations deviennent plus importantes, passant de faibles à modérées, et supportent la relation entre la présence d'un stressé chronique et l'immunomodulation.

Évaluant le fardeau familial chronique lié à la maladie d'Alzheimer, Kiecolt-Glaser et al. (1987b) comparent les réponses immunologiques et psychologiques de sujets qui ont à soigner un proche avec celles de sujets contrôles appariés selon l'âge, le sexe, la scolarité et la médication. Les gens qui prodiguent les soins se distinguent par une plus grande détresse psychologique, une diminution de plusieurs paramètres immunologiques, CD4+, ratio CD4/CD8 et une quantité accrue d'anticorps au virus de la mononu-

cléose (EBV), indiquant ainsi une faiblesse immunologique.

S'intéressant aux effets du chômage chronique sur l'immunité, Arnetz et al. (1987) observent une diminution significative de la blastogénèse à la PHA après neuf mois de chômage. Cette même équipe reproduit des résultats similaires en comparant 112 travailleuses, 62 femmes en situation de travail précaire et 150 chômeuses, sur des tests de blastogénèse à la PHA à 4, 7, 12 et 20 mois après le début du chômage: la réponse à la PHA est diminuée chez les chômeuses autour du douzième mois de chômage (Arnetz et al., 1991).

Par ailleurs, certains types de travail étant reconnus comme source de pression chronique, Dorian et al. (1985) comparent prospectivement un groupe de gens d'affaires avec un groupe contrôle apparié selon l'âge et le sexe. En contrôlant la présence d'autres stressés, les chercheurs observent chez le groupe de travailleurs exposés une fluctuation du ratio CD4/CD8, une diminution de l'ACNK et une augmentation de symptômes de détresse (GHQ).

Ces études lors de stressés naturels chroniques appuient l'hypothèse d'immunodépresseion lors de stress. Toutefois, les faiblesses méthodologiques des études en milieu naturel, le manque de contrôle sur les conditions externes et sur la séquence temporelle, limitent la portée des résultats. Des études impliquant davantage de contrôle méthodologique sont requises.

LES ÉTUDES AVEC STRESSÉS EXPÉRIMENTAUX EN LABORATOIRE

Pour soutenir la nature, l'ampleur et la direction de la relation stressé - immunité, des études en laboratoire ont aussi été effectuées auprès d'humains. Weisse et al. (1990) comparent des sujets selon une condition de Contrôle ou de Non contrôle sur un stressé physique (bruit). Pour l'ensemble des sujets, l'effort déployé est inversement relié à la ConA ($r = -.51$) et l'évaluation cognitive de l'impact désagréable de l'expérience est inversement liée à la réponse à la ConA

($r = -.52$). Une diminution de la réponse à la ConA est observée chez les sujets de la condition Contrôle qui manifestent un mode de gestion actif. La condition de Non-contrôle affecte négativement l'humeur mais n'affecte pas la blastogenèse à la ConA et à la PHA. Les résultats font ressortir le rôle de l'évaluation cognitive de l'impact du stress et celui du style actif de gestion, mais ne soutiennent pas l'importance du contrôle objectif comme facteur contextuel pouvant affecter la relation stresser – immunité.

Voulant étudier une tâche de résolution de problèmes en fonction de l'âge, Naliboff et al. (1991) observent que les deux groupes présentent une augmentation du nombre de cellules CD8+ et une augmentation du nombre de cellules NK lors de l'exposition. De plus, le groupe cadet manifeste des états supérieurs d'anxiété, de stress et de colère ainsi qu'une augmentation de l'ACNK. Pour l'ensemble des sujets, l'augmentation de l'immunité est associée à un style actif de gestion. Par ailleurs, lors d'une tâche similaire, Brosschot et al. (1991) observent que le groupe expérimental se distingue du groupe témoin par une évaluation cognitive supérieure des niveaux d'effort, d'intérêt et de concentration ainsi qu'une augmentation des cellules NK et des cellules CD8+. Cette stimulation diminue après l'exposition. Quoique la blastogenèse ne soit pas affectée par l'expérimentation, les auteurs peuvent relier négativement le lieu de contrôle avec les réponses à la PHA ($r = -.28$) et au PKW ($r = -.30$), appuyant ainsi, indirectement, l'importance de l'évaluation cognitive pour expliquer les différences individuelles.

En fait, l'étude des différences individuelles dans les profils de réponse reçoit beaucoup d'attention en PNI. Pour qualifier les profils de réaction, Manuck, Cohen, Rabin, Muldoon et Bachen (1991) évaluent la réponse neurohormonale d'activation et regroupent les sujets en fonction de leur profil de réaction. Les sujets réactifs se distinguent par un niveau supérieur de catécholamines, de tension artérielle et de fréquence cardiaque. Lors de l'exposition à un stresser de

laboratoire, les résultats démontrent que la réponse à la PHA diminue et que le nombre de cellules CD8+ augmentent uniquement chez les sujets hautement réactifs.

La différence de profil selon la réactivité à un stresser est également appuyée par Zakowski, McAllister, Deal et Baum (1992). Lors de l'exposition à un stresser, les sujets du groupe expérimental se distinguent du groupe contrôle par une réponse blastogénique à la ConA moindre et un état de stress (inconfort, détresse et tension) plus élevé. Tout comme dans l'étude de Manuck et al. (1991), les sujets réactifs montrent une diminution de l'immunité alors que les sujets peu réactifs manifestent peu de changement. Cependant, la réponse à la PHA ne semble pas affectée.

Une étude expérimentale sur l'induction d'émotions positives et négatives appuie aussi l'importance de la réactivité pour expliquer les différences individuelles dans la relation stresser – immunité. Knapp et al. (1992) associent le niveau d'activation physiologique lors de l'induction d'émotion avec une diminution significative de blastogenèse à la PHA. L'effet immunomodulateur sur la PHA semble directement associé à l'activation lors de l'exposition au stresser et n'apparaît pas lié spécifiquement au type d'émotion. L'induction d'émotion n'est toutefois associée à aucun changement des cellules CD4+ ou CD8+. Cette étude fait à nouveau ressortir la possibilité d'une relation directe entre l'activation du système nerveux sympathique, le profil de réactivité et la modulation immunologique.

Ces quelques études en laboratoire démontrent que l'immunité peut être affectée par une brève exposition à un stresser. Tout comme les études corrélationnelles et les études quasi expérimentales, les études expérimentales soutiennent l'hypothèse d'une immunodépression pour les réponses blastogéniques. Toutefois, pour les réponses quantitatives (cellules CD8+ et NK), le concept d'immunomodulation semble plus approprié que celui d'immunodépression pour qualifier l'effet de l'exposition à un stresser, les

changements étant tantôt à la hausse, tantôt à la baisse.

Bien qu'elles ne fournissent encore que peu d'éclaircissements sur les conditions d'exposition et de temporalité, les études font ressortir la présence de différences individuelles. Autant au niveau de l'activation du SNS que de la modulation immunologique, des profils de réponse idiosyncratiques sont en effet observés. Les résultats suggèrent une association entre l'activation du SNS et la modulation du SI. Les données soutiennent également que les différences immunologiques sont reliées aux mêmes facteurs responsables des réponses d'activation du système nerveux sympathique, dont notamment le mode de gestion (*coping* actif) (Lacey, 1959; Obrist et al., 1978) ainsi que l'évaluation cognitive des stressors selon des dimensions d'impact, de contrôle, de défi et d'incertitude (Frankenhaeuser, 1980; Smith, 1989; Tomaka, Blascovich, Kesley & Leitten, 1993).

LES ÉTUDES CLINIQUES SUR LA GESTION DU STRESS ET L'IMMUNITÉ

Constatant les appuis à l'hypothèse d'immunodépression fonctionnelle lors d'une exposition à un stressor naturel, et considérant le rôle de l'évaluation cognitive dans cette transaction, des études cliniques ont visé l'amélioration des conditions de stress et testé l'hypothèse corollaire d'une immunostimulation lors d'une baisse de stress.

(a) *Traitement de désordres d'anxiété.* Voulant étudier l'impact sur l'immunité de l'hyperventilation et de désordres associés à l'anxiété, Mooney et ses collaborateurs (Mooney, Cooke, Bowcock, Hunt & Timmons, 1986) comparent un groupe de patients anxieux et de sujets appariés. Lors d'une hyperventilation provoquée, le groupe Anxieux présente un taux significativement plus élevé de cellules CD8+, et tout au long de l'expérimentation, sauf lors du niveau de base, leur ratio CD4/CD8 est significativement inférieur. Les auteurs concluent que lors d'une crise d'hyperventilation, les sujets anxieux subissent

une immunomodulation liée à l'activation bêta-adrénergique. Ils suggèrent qu'un traitement visant à diminuer l'anxiété devrait diminuer cette activation, et conséquemment devrait prévenir l'immunomodulation.

Cette interprétation n'est soutenue que partiellement par la recherche de Wiedefeld et al. (1990) sur l'acquisition d'une évaluation cognitive d'efficacité personnelle et l'immunité auprès de sujets phobiques des serpents. Tous les sujets débutent avec une évaluation d'efficacité faible et terminent avec une perception plus élevée, mais ils se distinguent par leur rythme à acquérir cette amélioration. Au niveau immunologique, près de 75% des sujets démontrent, parallèlement à leur amélioration, une augmentation des cellules CD8+ et CD4+; le reste du groupe démontre cependant un profil inversé. Une acquisition rapide d'efficacité est accompagnée d'une augmentation de l'immunité et semble associée au concept de mobilisation, alors qu'une acquisition lente est accompagnée d'une immunodépression. L'efficacité personnelle se rapproche théoriquement de la dimension d'évaluation cognitive de contrôle perçu (Bandura, 1977). Tout en faisant ressortir des différences individuelles et le rôle de l'évaluation cognitive, cette étude appuie le potentiel immunostimulateur d'une intervention clinique.

(b) *Traitement de relaxation.* Dans un autre contexte d'intervention, Kiecolt-Glaser et al. (1985) évaluent l'impact de la relaxation et du soutien social sur l'immunité. Tous les sujets, contrôles et expérimentaux, améliorent leur réponse à la ConA. Les sujets du groupe Relaxation améliorent aussi leur niveau ACNK et diminuent leur état de stress (SCL-90). Cette étude suggère la possibilité d'une immunostimulation mais ne démontre pas d'effet spécifique à un traitement.

Prenant soin de sélectionner uniquement des sujets avec un niveau de stressors élevé et une immunité basse avant de les répartir aléatoirement selon les conditions expérimentales, Peavy, Lawlis et Goven (1985) observent une augmentation de l'activité

immunologique de phagocytose des neutrophiles et une amélioration de l'anxiété au POMS suite à un entraînement à la relaxation. Ces résultats basés sur un test immunologique fonctionnel rarement utilisé demandent à être répliqués mais semblent prometteurs pour démontrer l'immunostimulation clinique.

Incluant la relaxation et la restructuration cognitive, Antoni et al. (1991) élaborent un programme d'intervention comportementale-cognitive auprès de sujets en attente de diagnostic de séropositivité (HIV+). Les sujets bénéficiant du programme améliorent leur nombre de cellules CD4; de plus l'ACNK est reliée à la fréquence de la relaxation. Un effet d'interaction est observé au niveau de la PHA et l'étude des tendances supporte l'hypothèse d'une immunostimulation. Plusieurs corrélations significatives appuient également le lien entre le stress et l'immunité: la différence de l'ACNK est inversement reliée à la différence d'anxiété ($r = -.61$) et à la différence de dépression ($r = -.31$). La fréquence de la relaxation est positivement reliée au nombre de cellules CD4 ($r = .85$), au nombre de cellules NK ($r = .82$) et à la PHA ($r = .35$).

Dans une étude parallèle, Laperriere et al. (1990) répartissent aléatoirement 50 sujets selon quatre conditions et démontrent qu'un programme d'exercices physiques atténue la détresse émotionnelle (POMS) ainsi que ralentit la diminution de cellules NK qui suit l'annonce d'un diagnostic de séropositivité (HIV+). Les sujets séropositifs sans programme d'exercices manifestent une augmentation d'anxiété et une diminution de cellules NK. Les sujets séropositifs ayant reçu un programme d'exercices physiques ressemblent aux sujets séronégatifs au niveau de l'état, ne présentent pas de diminution de NK et démontrent une légère amélioration du nombre de cellules CD8+.

Fawzy et al. (1990) évaluent l'efficacité d'un groupe de soutien pour l'amélioration de l'état de stress des patientes atteintes d'un mélanome malin de stade I et II. Le programme comprend plusieurs interventions incluant la relaxation et le soutien émotif. À

la suite de l'intervention, les patientes ($n = 35$) améliorent leur état de stress (POMS) et le nombre de cellules NK ainsi que leur ACNK comparativement à un groupe contrôle ($n = 26$). Cet effet n'est toutefois pas immédiat et n'est observé que six mois après la fin du programme.

Enfin, sans étudier directement l'efficacité d'un programme d'intervention, d'autres études font ressortir une association positive entre le soutien social et l'immunité. Thomas, Goodwin et Goodwin (1985) étudient 256 personnes âgées et observent une corrélation significative entre le soutien social perçu et la blastogénèse. Udelman et Udelman (1985) observent des corrélations significatives entre le niveau d'espoir et la blastogénèse avant et après un traitement pharmacologique avec antidépresseur. Baron, Cutrona, Hicklin, Russel et Lubaroff (1990) évaluent un groupe de femmes dont le mari est atteint d'un cancer et constatent que les femmes ayant un niveau de soutien social élevé présentent une meilleure réponse à la PHA et une ACNK supérieure et ce, même en contrôlant la présence d'autres stressors.

Ces études cliniques appuient l'hypothèse d'une immunomodulation positive lors d'intervention et font ressortir l'importance du soutien social et d'un mode de gestion actif (*coping*). L'évaluation quantitative des cellules NK ainsi que les mesures fonctionnelles telles l'ACNK et la réponse blastogénique à la PHA semblent être des paramètres immunologiques pertinents pour l'évaluation de programmes de gestion de stress. Ces résultats et l'ensemble des observations présentées ci-dessus supportent la thèse psychoneuroimmunologique du stress; cependant, des limites méthodologiques restreignent la portée des conclusions.

CRITIQUE DES MÉTHODOLOGIES

(a) *Les mesures psychosociales.* Quelques critiques d'ordre général doivent être présentées avant de discuter de conclusions sur les aspects psychosociaux. D'une part, concernant les stressors, les chercheurs optent généralement pour des mesures subjectives

autorapportées et les stressseurs chroniques sont habituellement omis. L'occurrence factuelle des stressseurs fait rarement l'objet d'une évaluation contextuelle. D'autre part, quant à l'évaluation cognitive des stressseurs, lorsque présente, elle ne constitue pas un construit autonome, indépendant du décompte des stressseurs; sa validité de construit est peu documentée et elle se limite le plus souvent à une seule dimension. Finalement, concernant l'état de stress, le construit est mesuré de façon inférentielle à partir d'instruments théoriquement reliés comme les mesures de dépression et d'anxiété, validées pour des psychopathologies chez des populations cliniques. Les scores obtenus respectent rarement une distribution normale et leur utilisation invalide ou affaiblit les résultats statistiques. Le plus fréquemment, la mesure de l'état de stress et de l'évaluation cognitive des stressseurs sont simplement omises. Dans ces derniers cas, les chercheurs infèrent que l'événement stressseur a causé la réponse immunologique et présument que l'état de stress ou l'évaluation cognitive a dû agir à titre de médiateur. Ce problème de confusion de variables provient en partie d'un manque de définition opérationnelle des construits de stressseurs, d'état de stress, d'évaluation cognitive, des modes de gestion (*coping*) et de soutien social. Ces problèmes méthodologiques ne se limitent pas aux aspects psychosociaux; les indicateurs immunologiques comportent aussi leur part d'imprécision.

(b) *Les mesures immunologiques.* Les problèmes méthodologiques se reflètent aussi dans les indicateurs immunologiques, notamment dû au manque de standardisation dans les mesures. Les méthodes de quantification par cytofluométrie qui utilisent des anticorps monoclonaux sont généralement reconnues comme valides et stables. Cependant, le temps et les conditions d'attente (*storage*) entre le prélèvement des spécimens sanguins et la réalisation des analyses sont rarement précisés alors qu'ils peuvent affecter la validité des résultats (Fletcher, Klimas, Morgan

& Gjerset, 1992). Le problème est particulièrement épineux lorsqu'il s'agit de tests fonctionnels pour lesquels les variations dans la procédure et le matériel peuvent affecter directement la stabilité et la fidélité des mesures (Fillion, Belles-Isles, Lemyre & Roy, 1994). L'utilisation des paramètres immunologiques dans les études en PNI n'est pas toujours régie par des recommandations précises. Le manque de standardisation, tant dans les techniques que dans l'expression des scores, restreignent la comparaison des études et la généralisation des résultats.

(c) *Les protocoles de recherche.* Les protocoles corrélationnels et quasi expérimentaux offrent certes beaucoup de validité externe. Cependant, le manque de contrôle sur les variables limite la validité interne et ouvre la voie à maintes hypothèses alternatives. Par ailleurs, les études en laboratoire ont recours à des stressseurs de validité écologique limitée et dont les durées d'exposition sont très courtes.

De plus, tel que déjà mentionné, des comportements liés à la réponse de stress peuvent affecter la réponse immunologique (Kiecolt-Glaser, 1988); des contrôles pour l'alimentation, la consommation de caféine et de nicotine, le sommeil ainsi que l'exercice sont nécessaires mais souvent inadéquats dans les études. De plus, le rythme circadien peut entraîner une fluctuation des cellules mononucléaires (Abo, Kawatw, Itoh & Kumagai, 1981) et les échantillons sanguins doivent être prélevés à heure constante, ce qui est généralement observé mais pas toujours spécifié. De même, le moment de réalisation des tests immunologiques doit être standardisé, soit par la congélation des spécimens, soit par le pairage de l'évaluation des spécimens expérimentaux et contrôles (Darko, Wilson, Gillin & Golshan, 1991). En plus des rythmes diurnes, les mesures immunologiques semblent également affectées par le changement de saisons (Fillion et al., 1994; Fillion, Tessier, Tawadros et Mouton, 1989; Van Rood et al., 1991), ainsi que l'âge des sujets (Odio, Brodish & Ricardo, 1987); les études pré-

voient rarement des contrôles pour ces effets ou n'adressent pas ces biais. Quant à l'état de santé des sujets, Kiecolt-Glaser (1988) suggère l'élimination des personnes atteintes de maladies infectieuses au cours des deux dernières semaines. Plusieurs variables sont donc à considérer lors de l'établissement des protocoles de recherche en PNI pour assurer la validité des conclusions.

(d) *Les statistiques.* Un autre problème majeur qui menace la validité des conclusions concerne l'usage abusif de tests statistiques. De multiples comparaisons sont exécutées à partir des mêmes observations sur de petits échantillons. Ce problème peut être évité par deux stratégies, soit l'ajustement du niveau alpha, soit le maintien d'un nombre raisonnable de comparaisons. La réplication des résultats demeure néanmoins la stratégie la plus convaincante, et en cela, la recension faite ici permet de dégager des convergences.

Discussion et conclusion

La thèse d'un lien systémique entre le stress et la santé, entrevue depuis les travaux entre autres de Cannon (1931), Selye (1950), Holmes et Rahe (1967) ou de Lazarus (1966), a généré au fil des ans des hypothèses psychoneuroendoimmunologiques plus spécifiques, avancées par les Frankenhauser (1980), Baum et al. (1981), Jemmot et Locke (1984), Levy et al. (1987), Ironson et al. (1990) ainsi que Kiecolt-Glaser et Glaser (1992). Ces contributions peuvent se résumer en quatre propositions majeures que des études récentes chez les humains ont documenté de façon empirique. À la lumière de la recension faite précédemment, elles peuvent maintenant être revues et discutées.

La première hypothèse stipule que de façon générale les stresseurs affectent l'immunité. Somme toute, la recherche confirme ce lien. Bien que les recherches corrélationnelles reliant les mesures subjectives de stress et celles de la réponse immunitaire soient peu concluantes, les recherches quasi expérimentales évaluant le lien entre les stresseurs aigus et chroniques et l'immunité,

pour des transactions avec des sresseurs spécifiques, fournissent un appui à l'hypothèse d'immunomodulation négative. Elles font toutefois ressortir des différences selon le moment de la transaction et le type de paramètre immunologique évalué. Les études expérimentales, elles, permettent de préciser le comportement de ces paramètres, notamment leur association avec l'activation du SNS et permettent l'identification de variations individuelles liées aux différences de profil d'activation, au mode de gestion (*coping*) ainsi qu'à l'évaluation cognitive du stresser. De plus, elles suggèrent que l'usage du terme immunomodulation soit plus approprié que celui d'immunodépression pour qualifier l'effet d'exposition à un stresser. En effet, une immunomodulation négative (immunodépression) est généralement observée pour les indices fonctionnels telles les réponses prolifératives à la ConA et à la PHA et pour l'activité cytotoxique des cellules NK. Cependant, pour les tests quantitatifs, si l'immunomodulation correspond en milieu naturel à une diminution des cellules NK et des cellules CD8+, une augmentation de celles-ci est toutefois observée lors d'études en laboratoire.

La seconde hypothèse, «l'effet immunodépresseur est associé à un état de stress intensif et prolongé», est en grande partie infirmée par les résultats lors de brefs stressers en laboratoire. L'hypothèse ne reçoit que quelques appuis des études corrélationnelles où l'état de stress est inversement lié à l'immunité; ces relations demeurent faibles et ne sont pas constantes. Le manque de relation entre l'état et l'immunité peut être associé au lien indirect entre les stressers et l'état. Conséquemment, l'inclusion de variables intermédiaires telle l'évaluation cognitive, le soutien social, les modes de gestion (*coping*) et les facteurs contextuels semblent pertinentes. Quant aux différences individuelles, elles semblent liées aux stratégies de gestion (*coping* actif et notion d'effort), au profil de réactivité physiologique (activation neurohormonale) et à l'évaluation cognitive du stresser (impact et contrôle perçus). Ces résultats suggèrent aussi d'élargir les modèles de

stress psychologique dans la recherche en PNI et d'inclure davantage de paramètres contextuels et subjectifs. Plus de travaux sont requis sur la qualification du niveau et de la nature du stress évalué. Somme toute, la nécessité d'un état de stress intense et prolongé pour que l'effet immunologique soit observable est infirmé, puisque la réponse immunologique semble affectée même par une brève exposition en laboratoire. Des modèles de « dosage » de stress en fonction de la durée, l'intensité, et d'autres dimensions évaluatives, sont à développer dans une perspective transactionnelle.

Quant à la troisième hypothèse sur la susceptibilité accrue à la maladie à cause d'une diminution de la résistance immunologique de l'hôte lors de l'exposition à un stress, la recherche ne permet pas encore de confirmer ce lien. L'hypothèse demeure valide théoriquement mais la vérification demeure limitée par la restriction des tests immunologiques disponibles. Bien que la réponse proliférative non spécifique (ConA ou PHA) semble être le test le plus sensible au stress psychologique, sa signification clinique demeure restreinte (Darko et al., 1991; Fillion et al., 1994). L'évaluation de la réponse blastogénique spécifique (virus EBV ou HSV) ou la mesure de l'activité cytotoxique des cellules NK apparaissent en ce sens plus pertinentes. Lorsque l'ACNK est évaluée auprès d'une population cancéreuse, l'usage de ce test semble d'autant plus convaincant que les cellules NK sont directement impliquées dans la défense antitumorale. Bien que le lien entre la mesure et la maladie soit ici présent, la relation entre les résultats obtenus et les indicateurs de survie reste toutefois à démontrer. Le même raisonnement s'applique pour la quantification du ratio CD4/CD8 chez les sujets HIV+ quoique, cette fois, la signification clinique de ce ratio soit incontestable (Antoni et al., 1990, 1991; Ironson et al., 1990). Il est donc permis de croire, mais prématuré de conclure, que l'immunomodulation liée au stress rend vulnérable à la maladie. Pour vérifier cette hypothèse, de nouveaux indices immunologiques sont

nécessaires de même qu'un nombre accru de protocoles longitudinaux. La recherche dans ce secteur est assurément pertinente.

Enfin, la quatrième hypothèse concernant une immunomodulation positive associée à l'intervention psychosociale, reçoit suffisamment d'appuis pour stimuler davantage de recherches. Les études cliniques sur l'intervention en PNI font ressortir l'importance d'inclure des variables intermédiaires de soutien social pour expliquer les modulations immunologiques. Toutefois, tel que mentionné par Kiccolt-Glaser et Glaser (1992), il devient moins pertinent d'évaluer l'effet immunostimulateur d'un programme d'intervention, si le fonctionnement du SI n'est pas initialement altéré. Ce type d'étude s'applique donc particulièrement aux transactions contextuelles susceptibles de supprimer la réponse immunologique, soit lors d'exposition à certains stressseurs aigus, soit lors d'une maladie pouvant affecter l'immunité. La recherche doit viser des groupes cibles comme les personnes âgées ou les patients atteints de maladies liées directement au SI tel que le cancer, le Sida, le lupus, le syndrome de fatigue chronique ou d'autres désordres de l'immunité. Malgré ces limites, les retombées en psychologie sont évidentes puisque ce secteur de recherche clarifie la contribution des variables psychosociales dans le maintien de la santé et la lutte contre les processus de morbidité.

La compréhension du lien entre le stress et l'immunité est complexe, requiert une collaboration interdisciplinaire, et mise sur la complémentarité de divers paradigmes de recherche. Le domaine de la PNI illustre bien la portée de la contribution à espérer; elle en démontre également la faisabilité. Les travaux empiriques réalisés jusqu'à maintenant fournissent des appuis encourageants, établissent les bases méthodologiques et stimulent l'enthousiasme à oeuvrer dans ce domaine.

Cet article a été réalisé en partie grâce au soutien financier du Conseil de recherches en

sciences humaines du Canada à la première et troisième auteures. Adresse de correspondance: Louise Lemyre, École de psychologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario) K1N 6N5.

Abstract

The thesis of a systemic link between stress and health has been around for a long time. Psychoneuroimmunology (PNI) is a new interdisciplinary field offering promising avenues for major developments in stress research. PNI focuses on the relationships between the nervous, endocrine and immune systems. It aims, among other objectives, at providing an explanation for the role of psychosocial factors in individual resistance to illnesses. Classic contributors to PNI have put forward four major propositions about the link between stress and immunity. They stated that (1) psychosocial stressors caused an immunosuppressive response, (2) this immunosuppressive response was observable under intense and enduring stress, (3) the immunosuppressive response led to increased vulnerability to illnesses, and (4) an improvement on stress state yielded to an increase in immune response. Recent studies either in the laboratory or in the field have provided empirical evidence for these hypotheses in humans. The objective of this paper is to review empirical work relating immunity and stress as measured in terms of state, stressors or cognitive appraisal. Following a brief definition of psychological stress in a transactional perspective, a presentation of the immune system and its physiological interconnections, fifty studies in human PNI published since 1985 are introduced according to the type of contributions their design provided. Then a critical analysis is suggested along with identification of common findings and finally a discussion of the four propositions. Hypothesis 1 is supported in terms of immunomodulation while Hypothesis 2 is contradicted by the observation that short term laboratory stressors are suffi-

cient to induce immunomodulation. Not much evidence exist as yet to establish increased vulnerability to illnesses, as stated by Hypothesis 3. Finally, clinical studies suggest possibilities to increase or restore immune responses.

Références

- Abo, T., Kawatw, T., Itoh, K., & Kumagai, K. (1981). Studies of the bioperiodicity of the immune response. *The Journal of Immunology*, *126*, 1360-1363.
- Ader, R., Felten, D.L., & Cohen, N. (1991). *Psychoneuroimmunology*. (2nd ed.). N.Y.: Academic Press.
- Ader, R., & Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: Conditionning and stress. *Annual Reviews of Psychology*, *44*, 53-85.
- Antoni, M.H., Baggett, L., August, S., Klimas, N., Schneiderman, N., & Fletcher, M.A. (1991). Cognitive-behavioral stress management intervention buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59*, 906-915.
- Antoni, M.H., August, S., Laperriere, A., Baggett, L., Klimas, N., Ironson, G., Schneiderman, N., & Fletcher, M.A. (1990). Psychological and neuroendocrine measures related to functional immune changes in anticipation of HIV-1 serostatus notification. *Psychosomatic Medicine*, *52*, 496-510.
- Arnetz, B.B., Brenner, S.O., Levi, L., Hjelm, R., Petterson, I.L., Wasserman, J., Petrini, B., Eneroth, P., Kallner, A., Kvetnansky, R., & Vigas, M. (1991). Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job insecurity. *Psychotherapy Psychosomatic*, *55*, 76-80.
- Arnetz, B.B., Wasserman, J., Petrini, B., Brenner, S.O., Levi, L., Eneroth, P., Salovaara, H., Hjelm, R., Salovaara, L., Theorell, T., & Petterson, I.L. (1987). Immune function in unemployed woman. *Psychosomatic Medicine*, *49*, 3-13.
- Asterita, M.F. (1985). *The physiology of stress*. New York: Human Sciences Press.

- Averill, J.R. (1973). Personal control over aversive stimuli and its relationship to stress. *Psychological Bulletin*, *80*, 286-303.
- Bandura, A. (1977). Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, *84*, 191-215.
- Baron, R.S., Cutrona, C.E., Hicklin, D.H., Russel, D.W., & Lubaroff, D.M. (1990). Social support and immune function among spouses of cancer patients. *Journal of Personality and Social Psychology*, *59*, 344-352.
- Bartrop, R.W., Lazarus, L., Luckhurst, E., & Kiloh, L.G. (1977). Depressed lymphocytes function after bereavement. *Lancet*, *1*, 834-836.
- Baum, A., Singer, J.E., & Baum, C.S. (1981). Stress and the environment. *Journal of Social Issues*, *37*, 4-35.
- Biondi, M., & Kotzalidis, G.D. (1990). Human psychoneuroimmunology today. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *4*, 22-38.
- Biondi, M., Pancheri, P., & Costugno, A. (1987). Personalità e coping styles nella risposta immunitaria dei linfociti T. *Revista di Psichiatria*, *22*, 1-10.
- Black, S., Humphrey, J.H., & Niven, J.S.F. (1963). Inhibition of mantoux reaction by direct suggestion under hypnosis. *British Medical Journal*, *6*, 1649-1652.
- Bovbjerg, D.H., Redd, W.H., Maier, L., Holland, J.C., Lesko, L.M., Niedzwiecki, D., Rubin, S.C., & Hakes, T.B. (1990). Anticipatory immune suppression and nausea in women receiving cyclic chemotherapy for ovarian cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *58*, 153-157.
- Borysenko, J. (1988). Psychoneuroimmunology: Behavioral factors and the immune response. *Revision*, *7*, 56-65.
- Borysenko, M., & Borysenko, J. (1982). Stress, behavior and immunity. *General Hospital Psychiatry*, *4*, 59-67.
- Brosschot, J.F., Smelt, D., DeSmet, M.B.M., Heijnen, C.J., Olf, M., Ballieux, R.E., & Godaert, G.L.R. (1991). Effects of experimental psychological stress on T lymphocytes and NK cells in men: An exploratory study. *Journal of Psychophysiology*, *5*, 59-67.
- Brown, G.W. (1991). What about the real world? Hassles and Richard Lazarus. *Psychological Inquiry*, *1*, 19-21.
- Brown, G.W., Bifulco, A., & Harris, T.O. (1987). Life events, vulnerability and onset of depression: Some refinements. *British Journal of Psychiatry*, *150*, 30-42.
- Brown, G.W., & Harris, T.O. (1978). *Social Origins of Depression*. Great Britain: Tavistock.
- Brown, G.W., & Harris, T.O. (Eds.) (1989). *Life Events and Illness*. N.Y.: Guilford.
- Carr, D., & Blalock, E. (1991). Neuropeptide hormones and receptors common to the immune and neuroendocrine systems: Bidirectional pathway of intersystem communication. Dans R. Ader et al. (Eds.). *Psychoneuroimmunology* (2nd edition). N.Y.: Academic Press.
- Cannon, W. (1931). Studies on the conditions of activity in the endocrine organs. *American Journal of Physiology*, *98*, 447-452.
- Cohen, F. (1985). Stress and bodily illness. In A. Monat & R.S. Lazarus (Eds.), *Stress and coping* (pp. 40-54). N.Y.: Columbia Press University.
- Cohen, S., & Williamson, G.M. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.). *The social psychology of health* (pp. 31-67). Newbury Park: Sage.
- Conway, T.L., Vickers, R.R., & Ward, H.W. (1981). Occupational stress and variation in cigarette, coffee, and alcohol consumption. *Journal of Health and Social Behavior*, *22*, 155-165.
- Dantzer, R., & Kelley, K.W. (1989). Stress and immunity: Integrated view of relationships between brain and immune system. *Life-Sciences*, *44*, 1995-2008.
- Darko, D.F., Wilson, N.W., Gillin, J.C., & Golshan, S. (1991). A critical appraisal of mitogen-induced lymphocytes proliferation in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, *148*, 337-344.
- Daruna, J.H., & Morgan, J.E. (1990). Psychosocial effects on immune function: Neuroendocrine pathways. *Psychosomatics*, *31*, 4-12.

- Delongis, A., Coyne, J.C., Dakof, G., Folkman, S., & Lazarus, R.S. (1982). Relationship of daily hassles, uplifts, and major life events to health status. *Health Psychology, 1*, 119-136.
- Delongis, A., Folkman, S., & Lazarus, R.S. (1988). The impact of daily stress on health and mood: Psychological and social resources as mediators. *Journal of Personality and Social Psychology, 54* (3).
- Dobson, K.S. (1985). An analysis of anxiety and depression scales. *Journal of Personality Assessment, 49*, 522-527.
- Dohrenwend, B.S., & Dohrenwend, B.P. (1974). *Stressful life events: Their nature and effects*. New York: Wiley.
- Dorian, B.J., Keystone, E.C., Gorkzynski, R., & Darby, P. (1986). Stress, immunity and illness. *Psychosomatic Medicine, 48*, 304-305.
- Dorian, B.J., Garfinkel, P., Keystone, E., Gorkzynski, R., Darby, P., & Garner, D. (1985). Occupational stress and immunity. *Psychosomatic Medicine, 47*, 77.
- Eckenrode, J. (1984). Impact of chronic and acute stressors on daily reports of mood. *Journal of Personality and Social Psychology, 46*, 970-918.
- Edwards, J.M., & Endler, N.S. (1989). Appraisal of stressful situations. *Personality and Individual Differences, 10*, 7-10.
- Fawzy, I.F., Kemeny, M.E., Fawzy, N.W., Elashoff, R., Morton, D., Cousins, N., & Fahey, J.L. (1990). A structured psychiatric intervention for cancer patients. *Archives of General Psychiatry, 47*, 729-735.
- Felten, D. (1991). Neurotransmitter signalling of cells of the immune system: Important progress, major gaps. *Brain, Behavior and Immunity, 5*, 2-8.
- Fillion, L., Belles-Isles, M., Lemyre, L., & Roy, R. (1994). Reliability of lymphocyte proliferation assays. *Stress Medicine, 10*(1), 43-48.
- Fillion, L. (1993). *Évaluation cognitive, état de stress et immunité lors d'un diagnostic de tumeur au sein*. Thèse de doctorat non publiée. Québec: Université Laval.
- Fillion, L., Tessier, R., Tawadros, E., & Mouton, C. (1989). Stress et immunité: étude de validité d'une mesure de stress psychologique (MSP). *Psychologie canadienne, 30*, 30-38.
- Flannery, R.B. (1986). Personal control as a moderator variable of life stress: Preliminary inquiry. *Psychological Reports, 58*, 200-202.
- Fletcher, M.A., Klimas, N., Morgan, R., & Gjerset G. (1992). Lymphocyte Proliferation. In N.R. Rose, E.C.de Macario, J.L. Fahey, H. Friedman & G.M. Penn (4th Ed). *Manual of clinical laboratory immunology*. Washington: American Society for Microbiology.
- Folkman, S. (1984). Personal control and stress and coping process: A theoretical analysis. *Journal of Personality and Social Psychology, 46*, 839-852.
- Foresythe, C.J., & Compas, B.E. (1986). Interaction of cognitive appraisals of stressful events and coping: Testing the goodness-of-fit hypothesis. *Cognitive Therapy and Research, 11*, 473-485.
- Frankenhaeuser, M. (1980). Psychoneuroendocrine approaches to the study of stressful person-environment transactions. Dans H. Selye (Ed.) (pp. 46-70). *Selye's guide to stress research*. N.Y.: Van Nostrand Reinhold Company.
- Friedman, E.S., Clark, D.B., Gershon, S. (1992). Stress, anxiety and depression: Review of biological, diagnostic, and nosologic issues. *Journal of Anxiety Disorders, 6*, 337-363.
- Glaser, R., Kennedy, S., Lafuse, W.P., Bonneau, R.H., Speicher, C., Hillhouse, J., & Kiecolt-Glaser, J.K. (1990). Psychological stress induced modulation of interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 production in peripheral blood leukocytes. *Archives of General Psychiatry, 47*, 707-719.
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Stout, J.C., Tarr, K.I., Speicher, C.E. & Holliday, J.E. (1985). Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatry Research, 16*, 233-239.
- Glaser, R., Pearson, G.R., Bonneau, R.H., Esterling, B.A., Atkinson, C., & Kiecolt-Glaser, J. (1993). Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in heal-

- thy medical students. *Health Psychology*, *12*, 435-442.
- Glaser, R., Rice, J., Speicher, C.E., Stout, J., & Kiecolt-Glaser, J.K. (1986). Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in N.K.C.A. *Behavioral Neuroscience*, *100*(5), 675-678.
- Halvorsen, R., & Vassend, O. (1987). Effects of examination stress on some cellular immunity function. *Journal of Psychosomatic Research*, *31*, 693-701.
- Herbert, T.B., & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, *55*, 364-379.
- Holm, J.E., Holroyd, K.A., Hursey, K.G., & Penzien, D.B. (1986). The role of stress in Recurrent Tension Headache. *Headache*, *26*, 160-167.
- Holmes, T.H., & Rahe, R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, *11*, 213-218.
- Horowitz, M.J., Wilner, N., & Alvarez, W. (1979). Impact of event scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine*, *41*, 209-218.
- Ikemi, Y., & Nakagawa, S. (1962). A psychosomatic study of contagious dermatitis. *Kyushu Journal of Medical Science*, *13*, 335-350.
- Ironson, G., Laperriere A., Antoni, M.H., O'Hearn, P., Schneiderman, N., Klimas, N., & Fletcher, M.A. (1990). Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and reaction to news of HIV-1 antibody status. *Psychosomatic Medicine*, *52*, 247-270.
- Irwin, M., Daniels, M., & Weiner, H. (1987). Immune and neuroendocrine change during bereavement. *Psychiatric Clinics North America*, *10*, 449-465.
- Jemmott, J.B., & Locke, S.E. (1984). Psychosocial factors, immunologic mediation and human susceptibility to infectious disease: How much do we know? *Psychological Bulletin*, *95*, 78-108.
- Kedem, P., Bartoov, B., Mikulincer, M., & Shkolnik, T. (1992). Psychoneuroimmunology and male infertility: A possible link between stress, coping and male immunological infertility. *Psychology and Health*, *6*, 159-173.
- Kemeny, M.E., Cohen, F., Zegans, L.S., & Conant, M.A. (1989). Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence. *Psychosomatic Medicine*, *51*, 195-208.
- Kiecolt-Glaser, J.K. (1988). Methodological issues in behavioral immunology research with humans. *Brain, Behavior and Immunity*, *2*, 67-78.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Fisher, L.D., Ogrocki, P., Stout, J., Speicher, C.E., & Glaser, R. (1987a). Marital quality, marital disruption and immune function. *Psychosomatic Medicine*, *49*, 13-33.
- Kiecolt-Glaser, J.K. & Glaser, R. (1987). Psychosocial moderators of immune function. *Annals of Behavioral Medicine*, *9*, 16-20.
- Kiecolt-Glaser, J.K., & Glaser, R. (1992). Psychoneuroimmunology: Can psychological interventions modulate immunity? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *60*, 1-7.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Shuttleworth, E.C., Dyer, C.S., Ogrocki, P. & Speicher, C.E. (1987b). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine*, *49*, 523-535.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Strain, E., Stout, J., Tarr, K.L., Holliday, J.E., & Speicher, C.E. (1986). Modulation of cellular immunity in medical students. *Journal of Behavioral Medicine*, *9*, 5-21.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R. Williger, D., Stout, J., Messick, G., Sheppard, S., Ricker, D., Romisher, S.C., Briner, W., Bonnel, G., & Donnerberg, R. (1985). Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. *Health Psychology*, *4*, 25-41.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Malarkey, W.B., Chee, M., Newton, T., Cacioppo, J.T., Mao, H.Y., & Glaser, R., (1993). Negative behavior during marital conflict is associated with immunological down-regulation. *Psychosomatic Medicine*, *55*, 395-409.
- Knapp, P.H., Levy, E.M., Giorgi, R.G., Black, P.H., Fox, B.H., & Heeren, T.C. (1992). Short-term immunological effects of induced emotion. *Psychosomatic Medicine*, *54*, 133-148.

- Lacey, J.I. (1959). Psychophysiological approaches to the evaluation of psychotherapeutic process and outcome. In E. Rubenstein & M. Parloff (Eds.) (pp. 160-208). *Research in Psychotherapy*. Washington, D.C.: APA.
- Laperriere, A., Antoni, M.H., Schneiderman, N., Ironson, G.H., Klimas, N., Caralis, P., & Fletcher, M.A. (1990). Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer cell decrements following notification for HIV-1. *Biofeedback and Self-Regulation*, *15*, 229-241.
- La Via, M.F., & Workman, E.A. (1991). Psychoneuroimmunology: Yesterday, today and tomorrow. *Acta Neurologica*, *13*, 335-342.
- Lazarus, R.S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. N.Y.: McGraw Hill.
- Lazarus, R.S. (1971). The concept of stress and disease. In L. Levi (Ed.), *Society, stress and disease*. London: Oxford University Press.
- Lazarus, R.S. (1991). Theory based stress measurement. *Psychological Inquiry*, *1*, 41-51.
- Lazarus, R.S., Cohen, J.B., Folkman S., Kanner, A., & Schaeffer, C. (1980). In H. Selye, (Ed.), *Selye's guide to stress research* (vol. 1). N.Y.: Van Nostrand Reinhold Company.
- Lazarus, R.S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. N.Y.: Springer Publishing Company.
- Lazarus, R.S., & Launier, R. (1978). Stress-related transactions between person and environment. In L.A. Pervin & M. Lewis (Eds.). *Interactional psychology*. N.Y.: Plenum Press.
- Lefebvre, R.C., & Sandford, S.I. (1985). A multimodal questionnaire for stress. *Journal of Human Stress*, *11*, 69-75.
- Lemyre, L., & Tessier, R. (1988). Mesure du stress psychologique (MSP): se sentir stressé(e). *Revue canadienne des sciences du comportement*, *20*, 302-321.
- Lemyre, L. & Tessier, R. (1993). *Stressor Appraisal Rating Scales Across Methodologies: Perceived Impact, Mastery and Uncertainty*. Manuscript soumis pour publication. Université d'Ottawa.
- Levy, S., Herberman, R., Lippman, M., & d'Angelo, T. (1987). Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *5*, 348-353.
- Levy, S.M., Herberman, R.B., Maluish, A.M., Schlien, B., & Lippman, M. (1985). Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavior and immunological parameters. *Health Psychology*, *4*, 99-113.
- Levy, S.M., Herberman, R.B., Whiteside, T., Sanzo, K., Lee, J., & Kirkwood, J. (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, M.W., Linn, J.J., & Jensen, J. (1984). Stressful event, dysphoric mood, and immune responsiveness. *Psychological Reports*, *54*, 219-222.
- Livnat, S., Felten, S.Y., Bellinger, D.L., & Felten, D. (1985). Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *Journal of Neuroimmunology*, *10*, 5-30.
- Manuck, S.B., Cohen, S., Rabin, B.S., Muldoon, M.F. & Bachen, E.A. (1991). Individual differences in cellular immune response to stress. *Psychological Science*, *2*, 111-115.
- Mason, J.W. (1975). Emotion as reflected in patterns of endocrine integration. In L. Levi (Ed.), *Emotions: Their parameters and measurement* (pp. 143-181). N.Y.: Raven Press.
- McNaughton, M.E., Smith, L.W., & Grant, I. (1990). Stress, social support, coping resources, and immune status in elderly women. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *178*, 460-461.
- Miller, T. (1988). Advances in understanding the impact of stressful life events on health. *Hospital and Community Psychiatry*, *39*(6), 615-622.
- Minter, R.E., & Patterson, C. (1978). Life events and illness onset: A review. *Psychosomatics*, *19*, 334-339.
- Mooney, N.A., Cooke, E.D., Bowcock, S.A., Hunt, S.A., & Timmons, B.H. (1986). Hy-

- perventilation is associated with a redistribution of peripheral blood lymphocytes. *Biological Psychiatry*, 21, 1324-1326.
- Naliboff, B.D., Benton, D., Solomon, G.F., Morley, J.E., Fahey, J.L., Bloom, E.T., Maki-dodan, T., & Gilmore, S.L. (1991). Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosomatic Medicine*, 53, 121-132.
- Obrist, P.A., Gaebelein, C.J., Teller, E.S., et al. (1978). The relationship among heart rate, carotid dp/dt and blood pressure in humans as function of the type of stress. *Psychophysiology*, 15, 102-115.
- Odio, M., Brodish, A., & Ricardo, M.J. (1987). Effects on immune responses by chronic stress are modulated by aging. *Brain, Behavior and Immunity*, 1, 204-215.
- Parkes, K.R. (1986). Coping in stressful episodes: The role of individual differences, environmental factors and situational characteristics. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51, 1277-1292.
- Paterson, R.J., & Neufeld, R.W.J. (1987). Clear danger: Situational determinants of the appraisal of threat. *Psychological Bulletin*, 101, 404-416.
- Peavy, B.S., Lawlis, G.F., & Goven, A. (1985). Biofeedback assisted relaxation: Effects on phagocytic capacity. *Biofeedback and Self-Regulation*, 10, 33-47.
- Pelletier, R., & Herzog, D.L. (1989). Psychoneuroimmunology: Toward a mind body model: A critical review. *Advances*, 5, 27-56.
- Rogers, M.P., Dubey, D., & Reich, P. (1979). The influence of the psyche and the brain on immunity and disease susceptibility: A critical review. *Psychosomatic Medicine*, 41, 147-164.
- Roitt, I. (1992). *Essential immunology* (7ème Ed.) London: Blackwell.
- Rhodewalt, F., & Zone, J.B. (1989). Appraisal of life change, depression and illness in hardy and non hardy women. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56, 81-88.
- Sarason, I.G., Johnson, J.H., & Siegel, J.M. (1978). Assessing the impact of life changes: Development of the Life Experience Survey. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 932-946.
- Schleifer, S.J., Keller, S.E., Camerino, M., Thornton, J.C., & Stein, M. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA*, 250, 374-377.
- Sclye, H. (1950). *The physiology and pathology of exposure to stress*. Montréal: Acta.
- Shea, J., Clover, K., & Burton, R. (1991). Relationships between measures of acute and chronic stress and cellular immunity. *Medical Science Research*, 19, 221-222.
- Smith, C.A. (1989). Dimensions of appraisal and physiological responses in emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56, 339-353.
- Spector, N.H. (1987). Old and new strategies in the conditioning of immune responses. *Annals New York Academy of Sciences*, 496, 522-531.
- Stein, M., Schiavi, R.C., & Camerino, M. (1976). Influence of brain and behavior on the immune system. *Science*, 191, 435-440.
- Tausig, M. (1982). Measuring life events. *Journal of Health and Social Behavior*, 23, 52-64.
- Tessier, R., Fillion, L., Muckle, G., & Gendron, M. (1990). Quelques mesures critères de stress et la prédiction de l'état de santé physique: une étude longitudinale. *Revue canadienne des sciences du comportement*, 22, 271-281.
- Thomas, P.D., Goodwin, J.M., & Goodwin, J.S. (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, 735-737.
- Thompson, S.C. (1981). Will it hurt less if I can control it? A complex answer to a simple question. *Psychological Bulletin*, 90, 89-101.
- Tomaka, J., Blascovich, J., Kesley, R.M., & Leitten, C. (1993). Subjective, physiological, and behavioral effects of threat and challenge appraisal. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65, 248-260.
- Udelman, D.L., & Udelman, H.D. (1985). A preliminary report on anti-depressant therapy and its effects on hope and immunity. *Social Science and Medicine*, 20, 1069-1072.
- Van Rood, Y.R., Goulmy, E., Blokland, E.,

- Pool, J., Van Rood, J., & Van Houwelingen, H. (1991). Month related variability in immunological tests results: Implications for immunological follow-up studies. *Clinical and Experimental Immunology*, *86*, 349-354.
- Vingerhoets, A.J.J.M., & Assies, J. (1991). Psychoneuroendocrinology of stress and emotions: Issues for future research. *Psychotherapy Psychosomatic*, *55*, 69-75.
- Vinokur, A., & Selzer, M.L. (1975). Desirable versus undesirable life events: Their relationship to stress and mental distress. *Journal of Personality and Social Psychology*, *32*, 329-337.
- Watson, D., & Pennebaker, J.W. (1989). Health complaints, stress, and distress: Exploring the central role of negative affectivity. *Psychological Review*, *96*, 234-254.
- Weisse, C.S. (1992). Depression and immunocompetence: A review of the literature. *Psychological Bulletin*, *111*, 475-489.
- Weisse, C.S., Pato, C.N., McAllister, C.G., Littman, R., Breier, A., Paul, S.M., & Baum, A. (1990). Differential effects of controllable and uncontrollable acute stress on lymphocyte proliferation and leukocyte percentages in humans. *Brain, Behavior & Immunity*, *4*, 339-351.
- Wiedenfeld, S.A., O'Leary, A., Bandura, A., Brown, S., Levine, S., & Raska, K. (1990). *Journal of Personality and Social Psychology*, *59*, 1082-1094.
- Workman, E.A., & LaVia, M.F. (1987a). T-lymphocyte polyclonal proliferation and stress response style. *Psychological Reports*, *60*, 1121-1122.
- Workman, E.A., & LaVia, M.F. (1987b). T-lymphocyte polyclonal proliferation: Effects of stress and stress response style on medical students taking national board examinations. *Clinical Immunology and Immunopathology*, *43*, 308-313.
- Zakowski, S.G., McAllister, C.G., Deal, M., & Baum, A. (1992). Stress, reactivity, and immune function in healthy men. *Health Psychology*, *11*, 223-232.
- Zautra, A.J., Okun, M.A., Robinson, S.E., Lcc, D., Roth, S.H., & Emmanuel, J. (1989). Life stress and lymphocytes alterations among patients with rheumatoid arthritis. *Health Psychology*, *8*, 1-14.
- Zegans, L.S. (1982). Stress and the development of somatic disorders. In L. Goldberg & S. Breznitz (Eds.), *Handbook of stress* (pp. 134-152). N.Y.: Free Press.