HAL
open science

Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage

Elodie Merlot

To cite this version:

Elodie Merlot. Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. Productions Animales, 2004, 17 (4), pp.255-264. hal-02682983

HAL Id: hal-02682983

https://hal.inrae.fr/hal-02682983

Submitted on 1 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INRA Prod. Anim.,
2004, 17 (4), 255-264

E. MERLOT

INRA, Unité mixte de recherches sur le veau et le porc, F-35590 Saint-Gilles

Courriel : elodie.merlot@rennes.inra.fr

Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage

Dans les élevages intensifs modernes, les problèmes sanitaires nuisent au bien-être des animaux au moins tout autant que d'autres aspects plus ouvertement critiqués, tels que les conditions de logement ou de transport. L'amélioration globale du bien-être pourrait contribuer à renforcer les défenses immunitaires de l'animal. Cette idée est soutenue par un nombre croissant d'études démontrant que des événements stressants peuvent modifier le fonctionnement du système immunitaire et accroître la sensibilité de l'animal aux agents pathogènes.

Le système immunitaire, ensemble de leucocytes et de cellules accessoires assurant la défense de l'organisme contre les microorganismes (voir encadré), a longtemps été considéré comme un système autonome.

Résumé

Cet article présente comment des situations de stress aigu (un transport, un regroupement) ou chronique (conditions de logement contraignantes) affectent la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. La réponse de stress est caractérisée par l'activation de l'axe corticotrope, dont les hormones inhibent l'activité des leucocytes, et la libération de nombreuses autres hormones et neuromédiateurs immunoactifs et immunosuppresseurs (hormone de croissance, prolactine, enképhalines…). Ainsi, l'augmentation transitoire du ratio neutrophiles / lymphocytes dans le sang et l'inhibition de la capacité des lymphocytes sanguins à proliférer sont des indicateurs d'une réponse de stress. D'autres tests sont plus informatifs car ils mesurent les effets du stress sur des fonctions immunitaires précises. Des fonctions relevant de l'immunité innée, première ligne de défense de l'organisme, sont sensibles au stress. Ainsi, la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles sanguines est inhibée et des données chez les rongeurs montrent que la réponse inflammatoire peut être fortement déréglée. Certains facteurs de stress favorisent la production de cytokines inflammatoires et augmentent la sensibilité de l'organisme aux chocs septiques, tandis que d'autres inhibent la migration des polynucléaires vers un site d'infection, limitant ainsi la réponse inflammatoire et retardant le phénomène de cicatrisation. Les lymphocytes, vecteurs de l'immunité acquise, constituent la seconde ligne de défense. Le stress peut inhiber le développement de la réponse lymphocytaire à un antigène, par exemple une réponse vaccinale. Il inhibe les réponses de type cellulaire mais affecte peu, voire même parfois stimule, la production d'anticorps. L'altération des réponses innées et acquises diminue la résistance des animaux aux infections virales ou bactériennes.

Il fonctionne en réalité en interaction permanente avec le système nerveux central. En effet, le système immunitaire est sensible aux hormones libérées par ou sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes naturels (cortisol, corticostérone) et de synthèse (dexaméthasone) est connue de longue date (Munck *et al* 1984), mais les leucocytes possèdent aussi des récepteurs pour l'adrénaline, les stéroïdes sexuels, l'insuline, la prolactine, l'hormone de croissance et la thyroxine. Le système immunitaire intègre également des informations nerveuses. Les organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) et secondaires (rate, ganglions, plaques de Peyer) sont innervés par des terminaisons nerveuses sympathiques et cholinergiques. Les leucocytes possèdent des récepteurs pour la plupart des neurotransmetteurs libérés par ces terminaisons nerveuses : catécholamines, endorphines, enképhalines, substance P, somatostatine et peptide vasointestinal (Besedovsky et Del Rey 1996) (figure 1).

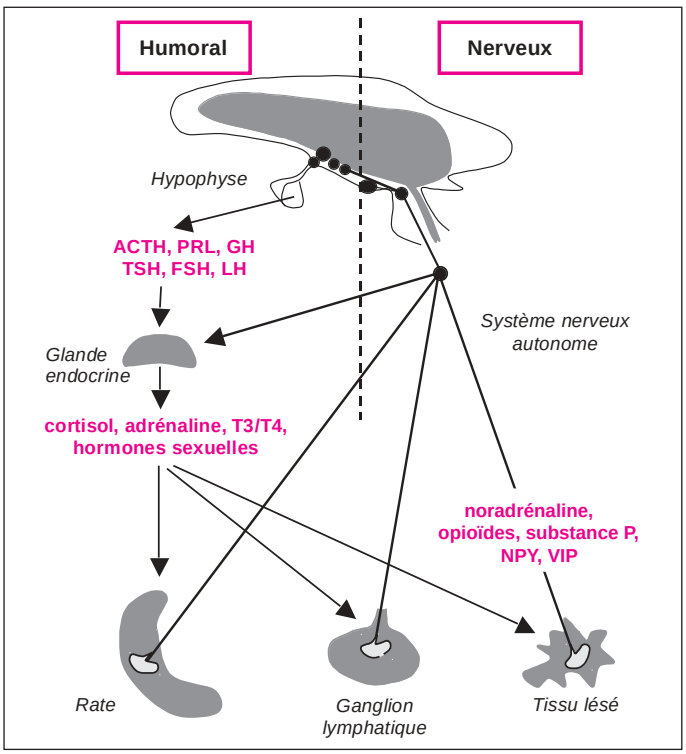
Le mot « stress » désigne un ensemble de réactions comportementales et physiologiques en réponse à toute menace d'origine environnementale, appelée facteur de stress. La perception de la situation par l'individu joue un rôle essentiel dans la réaction de stress. En d'autres termes, le stress n'apparaît que si l'animal perçoit un danger ou un incon-

Le système immunitaire

Le système immunitaire a pour fonction de protéger l'organisme des lésions causées par l'invasion de microorganismes (bactéries, virus, champignons et parasites). Cette fonction défensive est réalisée par les leucocytes et par un certain nombre de cellules accessoires. Ces cellules circulent dans tout l'organisme en utilisant les circulations sanguine et lymphatique, mais sont regroupées préférentiellement dans les organes lymphoïdes : la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphatiques associés aux muqueuses. Les leucocytes comprennent les lymphocytes et les phagocytes. Les lymphocytes sont capables de distinguer spécifiquement les éléments étrangers des composants de l'organisme. Les monocytes sanguins, les macrophages et les neutrophiles sont des phagocytes. Leur fonction est de capturer les agents pathogènes et les débris cellulaires afin de les dégrader. Les cellules accessoires comprennent des cellules contrôlant l'inflammation (les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes, les plaquettes) et des cellules capables de présenter l'antigène aux lymphocytes (les cellules dendritiques).

fort. Ainsi, les conditions de logement, des changements d'environnement physique ou social ou des événements ponctuels aversifs survenant dans la vie d'un animal sont autant de facteurs de stress pouvant moduler son activité neuroendocrinienne et, de cette façon, affecter son système immunitaire.

Figure 1. *Contrôle humoral et nerveux du système immunitaire. ACTH : adénocorticotropine, FSH : hormone de stimulation folliculaire, GH : hormone de croissance, LH : hormone lutéinique, NPY : neuropeptide Y, PRL : prolactine, TSH : hormone thyréotrope, VIP : peptide intestinal vasoactif.*



Cet article présente une synthèse de travaux montrant comment les changements neuroendocriniens induits par un stress aigu ou chronique affectent la fonction immunitaire des animaux d'élevage. Une brève partie sera consacrée à la mise en évidence de l'influence des hormones de l'axe corticotrope sur les cellules immunitaires. Puis, les effets de facteurs de stress environnementaux (transport, contention, stress social…) sur différents aspects de la réponse immunitaire seront présentés. L'absence de données chez les animaux d'élevage conduira parfois à présenter les résultats d'études menées chez les rongeurs.

1 / Le contrôle neuroendocrinien du système immunitaire

Chez les animaux d'élevage, de nombreuses études ont montré l'influence des hormones de l'axe corticotrope sur le système immunitaire en utilisant des approches expérimentales dans lesquelles de la corticolibérine (CRH), de l'adénocorticotropine (ACTH) ou du cortisol étaient injectés aux animaux, ou bien dans lesquelles les cellules immunitaires étaient cultivées *in vitro* en présence de ces hormones (tableau 1). Ces études ont été importantes pour établir le lien entre l'activité de l'axe corticotrope et la fonction immunitaire. Cependant, elles ne permettent pas de mimer parfaitement une situation de stress, d'une part parce que les doses utilisées ne sont pas toujours physiologiques et d'autre part parce que l'axe corticotrope n'est pas la seule voie par laquelle le système nerveux central répond à un facteur de stress.

En effet, dans une situation de stress aigu dû à une contention ou un transport de quelques heures, l'animal répond par une forte activation neuroendocrinienne. Des catécholamines sont libérées en quelques secondes par les terminaisons du système nerveux sympathique et par les glandes médullo-surrénales. L'activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales conduit à la libération d'ACTH, de vasopressine, d'ACTH et de glucocorticoïdes. En plus de ces deux voies, l'activation de l'hypothalamus entraîne la libération par l'hypophyse de prolactine, d'hormone thyréotrope et d'hormone de croissance et une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropes. Dans les minutes qui suivent, la sécrétion des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes se trouve elle aussi modifiée (Sapolsky 2000). En situation de stress chronique, la sensibilité aux glucocorticoïdes de zones du système nerveux central contrôlant l'activité hypothalamique comme l'amygdale et l'hippocampe peut être altérée à très long terme (Kanitz *et al* 2004). Cela conduit à un équilibre différent de l'activité de l'axe corticotrope et en particulier à des niveaux de base de cortisol élevés. Par exemple, le logement à l'attache des truies reproductrices augmente les concentrations de cortisol basal pendant plusieurs semaines (Janssens *et al* 1995). Les conséquences des stimuli environnementaux sur le système immunitaire sont donc plus complexes que le simple effet d'une injection d'ACTH ou de cortisol.

Tableau 1. *Influence des hormones de l'axe corticotrope sur les cellules immunitaires des animaux de ferme. LT : lymphocytes T, LB : lymphocytes B, NK : cellules tueuses naturelle, PMN : polynucléaires, CRH : corticolibérine, ACTH : adénocorticotropine.*

Hormone		Espèce	Effet	Référence
CRH	*in vivo*	Porc	↘ prolifération LT	Johnson *et al* 1994
CRH	*in vivo*	Porc	↘ cytotoxicité NK, ↘ chimiotaxie PMN	Salak-Johnson *et al* 1997
ACTH	*in vivo*	Porc	= cytotoxicité NK	Salak-Johnson *et al* 1996
ACTH	*in vivo*	Porc	↗ cytotoxicité NK	McGlone *et al* 1991
ACTH	*in vivo*	Porc	↘immunoglobulines ↘ prolifération LT = prolifération LB	Wallgren *et al* 1993
Cortisol	*in vivo*	Porc	↘prolifération LT	Westly et Kelley 1984
Cortisol	*in vivo*	Porc	↘ chimiotaxie PMN ↘phagocytose PMN	Salak *et al* 1993
Cortisol	*in vivo*	Porc	= prolifération LT = cytotoxicité NK = chimiotaxie PMN	Salak-Johnson *et al* 1997
Cortisol	*in vivo*	Ovin	= prolifération LT	Minton *et al* 1992

2 / Influence de facteurs de stress environnementaux sur la redistribution spatiale et la prolifération des leucocytes

Chez le porc ou le veau, un transport ou une contention de quelques heures entraîne une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation de celui des neutrophiles et des monocytes dans le sang, générant une diminution du ratio lymphocytes/neutrophiles (Minton *et al* 1992, McGlone *et al* 1993). L'explication de ce phénomène réside dans le fait que les cellules du système immunitaire circulent en permanence. Lors de la réponse de stress, l'activation du système nerveux sympathique conduit au recrutement des leucocytes présents dans les réservoirs que sont la rate, le thymus, les poumons et la moelle osseuse et à leur passage dans la circulation sanguine. Au cours des premières minutes, on observe une augmentation du nombre de toutes les catégories de leucocytes dans le sang. Dans un second temps, sous l'effet des glucocorticoïdes, les lymphocytes et les monocytes migrent vers les ganglions lymphatiques et les muqueuses (peau, tube digestif, etc). Cette migration conduit à une diminution du nombre de lymphocytes et de monocytes et à une augmentation des polynucléaires dans le compartiment sanguin. Lorsque la situation stressante prend fin, la formule sanguine retrouve sa composition initiale en quelques heures. La redistribution des leucocytes leur permettrait d'être au bon endroit au bon moment pour faire face à une éventuelle agression microbienne associée au stress, par exemple au niveau de blessures cutanées. Cette mobilisation se fait évidement au détriment des compartiments désaffectés par les cellules immunitaires (Dhabhar et McEwen 2001).

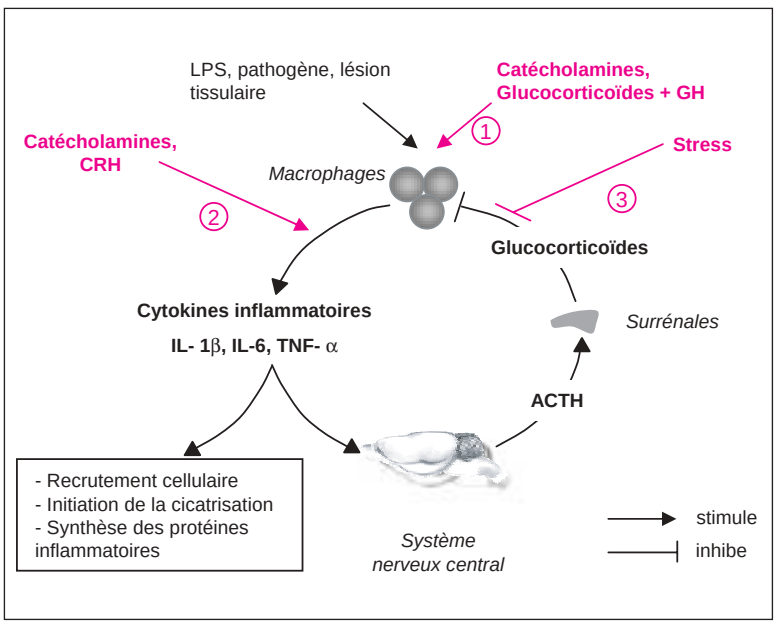
Une autre mesure fréquemment utilisée pour mettre en évidence les effets du stress sur le système immunitaire consiste à mettre en culture les leucocytes sanguins et à mesurer leur prolifération en réponse à un agent mitogène. Chez les ovins ou le porc, un regroupement d'animaux, un transport ou un isolement social inhibent la réponse proliférative des lymphocytes T aux mitogènes concanavaline A et phytohémagglutine, alors que la réponse des lymphocytes B aux mitogènes lipopolysaccharide (LPS) et pokeweed n'est pas affectée (Coppinger *et al* 1991, Hessing *et al* 1995, Deguchi et Akuzawa 1998). Ces différences résultent pour partie des effets du stress sur la formule sanguine. En effet, les cultures s'effectuent à nombre de cellules sanguines mononucléées constant, mais les proportions des sous-populations au sein de ce pool varient sous l'effet du stress (diminution de la proportion de lymphocytes et de cellules tueuses naturelles, augmentation de la proportion de monocytes). L'effectif initial de lymphocytes T mis en culture est abaissé pour les cellules issues d'animaux stressés et la réponse proliférative à un mitogène des lymphocytes T s'en trouve diminuée. En revanche, la proportion de lymphocytes B n'est pas affectée par le stress et la réponse proliférative aux `mitogènes des lymphocytes B n'est donc pas modifiée (Dhabhar et McEwen 2001). Le stress ne diminue pas la réponse proliférative des cellules mononucléées sanguines uniquement en abaissant la proportion de lymphocytes T. Il diminue également la capacité de ces lymphocytes à proliférer en inhibant la production d'une cytokine nécessaire à leur activation et à leur division, l'interleukine-2 (Coppinger *et al* 1991, Wallgren *et al* 1993).

La modification de la formule sanguine et l'altération des réponses prolifératives des leucocytes constituent des preuves de l'action du stress sur le système immunitaire. Cependant, elles ne fournissent pas d'information sur les conséquences fonctionnelles de ces altérations, par exemple en terme de résistance aux infections. D'autres tests, mesurant les effets du stress sur des fonctions précises du système immunitaire, peuvent être utilisés.

3 / Influence de facteurs de stress environnementaux sur l'activité anti-microbienne et cytolytique des cellules de l'immunité innée

L'immunité innée désigne un ensemble de réponses non spécifiques et identiques, que l'agression soit de nature physique ou microbienne. Ces réponses sont rapides car elles ne nécessitent pas d'apprentissage ni d'expansion clonale et constituent donc la première ligne de défense de l'organisme. Les principaux acteurs en sont les macrophages, les polynucléaires, et les cellules tueuses naturelles. Les macrophages et les polynucléaires produisent des facteurs chémotactiques qui attirent les cellules immunitaires circulantes sur le lieu de la réponse immunitaire et activent les différents mécanismes de défense de l'hôte. Ils phagocytent les pathogènes et les détruisent en produisant des enzymes catalytiques, de l'oxyde nitrique et des dérivés de l'oxygène. Les cellules tueuses naturelles, quant à elles, reconnaissent les cellules tumorales ou infectées par un virus et les lysent.

Figure 2. *Modes d'action du stress sur la réponse inflammatoire systémique. Les glucocorticoïdes libérés lors du stress exercent un effet anti-inflammatoire sur les macrophages, mais d'autres molécules impliquées dans la réponse de stress exercent un effet opposé.* ***1 -*** *Les catécholamines et le couple glucocorticoïdes - hormone de croissance peuvent induire la transcription de gènes de cytokines inflammatoires en l'absence de tout stimulus d'origine microbienne ou lésionnelle.* ***2 -*** *En présence de signaux inflammatoires tels que le LPS, les catécholamines et le CRH pourraient agir en synergie avec le LPS pour augmenter la libération de cytokines inflammatoires.* ***3 -*** *Le stress diminue également la sensibilité des cellules immunitaires aux glucocorticoïdes.*
CRH : corticolibérine, GH : hormone de croissance, IL-1β : interleukine-1β, IL-6 : interleukine-6, LPS : lipopolysaccharide, TNF-α : facteur de nécrose tumorale α.



Chez le porc, le seul effet clairement établi du stress sur l'immunité innée concerne les cellules tueuses naturelles, dont l'activité cytotoxique est inhibée par un stress de transport ou par quatre heures d'immobilisation forcée (McGlone *et al* 1993, Wrona *et al* 2001). La présence d'ACTH dans le milieu de culture ou l'administration de cortisol *in vivo* diminuent la capacité des neutrophiles à migrer vers un site d'inflammation et diminuent leur aptitude à la phagocytose, mais ni un stress lié à des températures extrêmes, ni un transport de quatre heures n'affectent la chémotaxie, la phagocytose ou la capacité à produire des dérivés de l'oxygène *in vitro* par les neutrophiles porcins (Salak *et al* 1993, Salak-Johnson *et al* 1997, Hicks *et al* 1998). En revanche, il a été montré que l'exposition de veaux à une marche forcée dans un environnement froid pendant deux heures diminue la chémotaxie et la production de superoxyde par les polynucléaires sanguins (Henricks *et al* 1987). Les effets du stress sur les macrophages des animaux domestiques n'ont pas été étudiés. Les données issues d'études sur rongeurs indiquent qu'une contention aiguë, une contention chronique ou un stress social affectent aussi la capacité des macrophages à phagocyter des particules, à produire de l'oxyde nitrique et de l'ion superoxyde et à détruire les pathogènes phagocytés (Lyte *et al* 1990, Brown *et al* 1993, De Castro *et al* 2000). Selon le compartiment dans lequel les cellules ont été collectées et selon le type de stress, ces fonctions peuvent se trouver soit stimulées, soit diminuées. Dans ce dernier cas, l'inhibition des fonctions antimicrobiennes des macrophages peut diminuer la résistance aux infections mycobactériennes (Brown *et al* 1993).

4 / Influence de facteurs de stress environnementaux sur la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est une réponse innée non spécifique qui a pour objet d'attirer les molécules sériques et les cellules du système immunitaire vers un site lésé, afin d'éliminer les pathogènes éventuellement présents et d'initier la cicatrisation. Dès que l'inflammation locale atteint une certaine importance, les cytokines inflammatoires produites par les macrophages et les polynucléaires passent dans la circulation sanguine et activent le système nerveux central. Elles induisent alors un comportement de maladie et activent l'axe hypthalamus-hypophyse-surrénales. La libération de cortisol par les glandes surrénales effectue un rétrocontrôle négatif sur la réponse inflammatoire Une réponse harmonieuse suppose un équilibre réussi entre les cytokines inflammatoires et les facteurs chargés d'en limiter la production et l'action (glucocorticoïdes et cytokines anti-inflammatoires). Dans le cas contraire, par des mécanismes d'auto-entretien et d'amplification, la réponse inflammatoire s'accentue et peut entraîner un état pathologique.

4.1 / Effet pro-inflammatoire

Les données concernant les effets d'un stress sur la réactivité inflammatoire des animaux de ferme sont très rares. En revanche, il existe une littérature abondante chez les rongeurs, pour lesquels la capacité du système immunitaire à produire une réponse inflammatoire a été évaluée en cultivant les cellules immunitaires *in vitro* avec du lipopolysaccharide (LPS). Le LPS est une macromolécule de la paroi des bactéries à Gram négatif. Elle active les lymphocytes B, les monocytes et les macrophages et induit la production de cytokines inflammatoires par ces derniers. Chez les rongeurs, des défaites sociales répétées, une unique session de chocs électriques et l'exposition à une nage forcée dans de l'eau froide accroissent la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-1β (IL-1β) ou l'interleukine-6 (IL-6) par les cellules de la rate, les macrophages péritonéaux et les macrophages pulmonaires stimulés au LPS (Zhu *et al* 1996, Persoons *et al* 1997, Avitsur *et al* 2002).

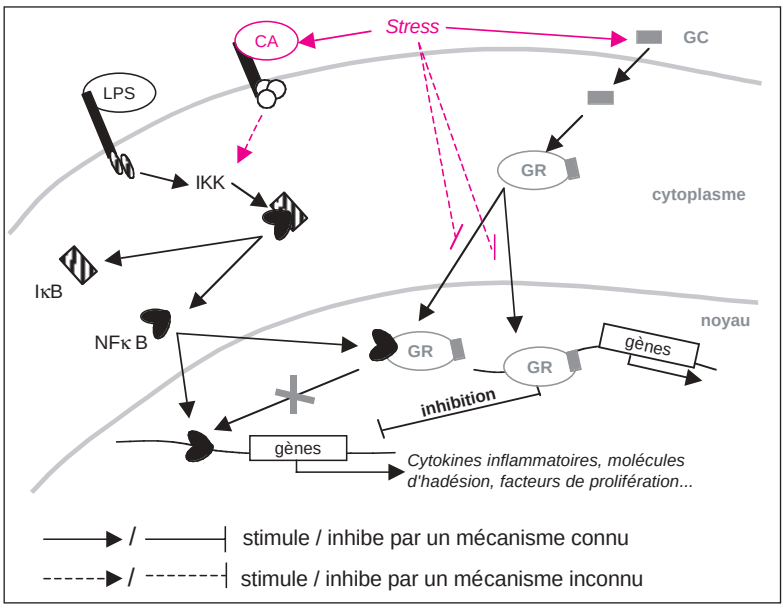
En plus de potentialiser la production de cytokines inflammatoires, le stress peut diminuer la sensibilité des macrophages aux glucocorticoïdes (figure 2). Cela se traduit par un moindre effet inhibiteur de l'hormone sur la production de cytokines inflammatoires (Avitsur *et al* 2002). Cette diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes couplée à la potentialisation de la production de cytokines inflammatoires peut avoir des conséquences dramatiques. Ainsi, chez la souris, des défaites sociales répétées augmentent la réponse inflammatoire à une injection intra-péritonéale de LPS, qui mime une invasion bactérienne. Dans le cas de doses de LPS élevées, cette réponse excessive génère une mortalité accrue par choc endotoxique (Quan *et al* 2001). Lors d'une infection par le virus de la grippe, l'exacerbation de la réponse inflammatoire par le stress favorise l'accumulation des leucocytes dans les poumons, conduisant à d'importantes lésions et à une plus forte mortalité (Sheridan *et al* 2000).

Les catécholamines sont probablement impliquées dans cette production de cytokines inflammatoires. La voie de transcription du facteur nucléaire κB (NF-κB) est l'une des principales voies de signalisation intracellulaire responsables de l'expression de cytokines inflammatoires. Chez l'homme, un stress aigu active la voie NF-κB dans les cellules mononucléées sanguines et induit l'expression des gènes qui en dépendent (Bierhaus *et al* 2003). La noradrénaline pourrait être responsable de cette activation puisqu'elle est en mesure d'activer la voie NF-κB des monocytes sanguins via les récepteurs α1- et β-adrénergiques (figure 3). Le stress pourrait aussi exacerber les réponses de type inflammatoire en induisant la libération locale de CRH par les terminaisons nerveuses périphériques (Elenkov et Chrousos 1999). En effet, le CRH potentialise la libération de facteur de nécrose tumoral (TNF-α), d'IL-1β et d'IL-6 par les macrophages. Il augmente la perméabilité vasculaire et induit la libération d'histamine par les mastocytes. Enfin, un rôle potentiel de l'hormone de croissance dans la régulation de la réponse inflammatoire a récemment été proposé chez le veau. Dans cette étude, l'administration chronique de dexaméthasone ou d'hormone de croissance seule n'affecte pas la production d'IL-1β et de TNF-α par les macrophages pulmonaires et les cellules de la rate. En revanche, l'administration combinée des deux hormones accroît l'expression d'IL-1β dans les deux compartiments et celle de TNF-α dans les macrophages pulmonaires (Eicher *et al* 2004), suggérant que les deux hormones agissent en synergie (cf figure 2).

4.2 / Effet anti-inflammatoire

Le stress n'exerce pourtant pas systématiquement un effet pro-inflammatoire. Par exemple, chez le veau, l'exposition à une marche forcée en conditions froides inhibe l'accumulation de macrophages et de polynucléaires dans les poumons en réponse à une inoculation de pasteurelles (Henricks *et al* 1987).

Figure 3. *Régulation intracellulaire de la réponse inflammatoire et modes d'action du stress. La voie de transcription du facteur NF κB est l'une des principales voies induisant la synthèse de médiateurs de l'inflammation (cytokines inflammatoires, molécules d'adhésion, facteurs de prolifération). L'activation d'une cellule immunitaire par du lipopolysaccharide (LPS) ou par une cytokine inflammatoire telle que l'IL-1 déclenche une cascade de transduction menant à la phosphorylation de I κB par le complexe IKK et à sa séparation du facteur nucléaire kappa B (NF κB). NF κB peut alors migrer vers le noyau et activer la transcription de gènes de l'inflammation. Les glucocorticoïdes (GC) franchissent la membrane cellulaire, se lient à leur récepteur (GR) et migrent dans le noyau. Le complexe glucocorticoïdes - récepteur peut soit se lier à NF κB, empêchant ainsi la transcription de gènes pro- inflammatoires, soit se lier à un site de transcription et induire la synthèse d'autres gènes tels que I κB ou la cytokine anti-inflammatoire IL-10. Le stress pourrait favoriser la production de cytokines inflammatoires par le biais des catécholamines (CA), qui activeraient la voie NF κB ou potentialiseraient son activation. Le stress favorise également la réponse inflammatoire en empêchant le complexe glucocorticoïde - récepteur de migrer dans le noyau et d'inhiber la voie NF κB.*



L'effet anti-inflammatoire du stress résulte majoritairement de l'action des glucocorticoïdes. En effet, une fois liée à son récepteur, l'hormone migre dans le noyau où elle agit de deux façons. En se liant à l'ADN, elle induit la transcription de protéines à activité anti-inflammatoire et inhibe la transcription de protéines de l'inflammation. Le complexe glucocorticoïdes - récepteur se lie également au facteur de transcription NF-kB et l'empêche ainsi d'activer la transcription de cytokines inflammatoires (cf figure 3).

L'effet pro ou anti-inflammatoire du stress semble dépendre du type de stress. Ainsi chez la souris, si lors d'une infection par le virus de la grippe, des défaites sociales répétées favorisent la réponse inflammatoire dans les poumons (Sheridan *et al* 2000), un stress de contention répété a l'effet inverse (Konstantinos et Sheridan 2001). Cette immunosuppression peut être délétère, en ralentissant le développement de la réponse contre le pathogène. Cependant, dans le cas d'une dose infectieuse très forte, le stress peut protéger l'organisme en empêchant la réponse inflammatoire de s'emballer (Hermann *et al* 1993).

De plus, les conséquences du stress sur la réactivité inflammatoire dépendent du compartiment étudié. Un même stress peut avoir un effet pro-inflammatoire dans un compartiment donné et pas dans un autre. Par exemple, chez la souris, la défaite sociale induit le développement de résistance aux glucocorticoïdes dans les macrophages de la rate, mais pas dans ceux de la cavité péritonéale (Avitsur *et al* 2002). Chez le veau, l'administration combinée d'hormone de croissance et de dexaméthasone stimule la production de cytokines inflammatoires par les cellules de la rate et des poumons, mais pas par les leucocytes sanguins ou les thymocytes (Eicher *et al* 2004). Chez la souris, la réponse inflammatoire cutanée est inhibée par un stress de contention ou une session de chocs électriques. Cet effet semble être à double tranchant : le stress permet de résoudre plus rapidement la réponse inflammatoire en réponse à une agression microbienne cutanée, mais il peut aussi retarder le phénomène de cicatrisation (Campisi *et al* 2002, Mercado *et al* 2002). Les effets différentiels du stress d'un tissu à l'autre sont encore mal expliqués. Selon le tissu, les cellules immunitaires résidentes (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes) pourraient présenter des différences de sensibilité aux hormones et neuromédiateurs libérés.

5 / Influence de facteurs de stress environnementaux sur l'immunité acquise

L'immunité acquise constitue une seconde ligne de défense de l'organisme. Cette réponse est spécifique du pathogène. Elle nécessite une collaboration cellulaire entre les cellules présentatrices d'antigène (phagocytes), les lymphocytes T et les lymphocytes B. Cette collaboration permet une expansion clonale des lymphocytes T et B spécifiques du pathogène et leur différenciation en cellules effectrices. Une sous-population de lymphocytes, les lymphocytes T CD8, se différencie en lymphocytes cytotoxiques, acteurs de la réponse acquise de type cellulaire. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes, producteurs d'immunoglobulines et responsables de la réponse acquise de type humoral. La réponse immune acquise est différée dans le temps. Elle met plusieurs jours à se développer dans le cas d'une première exposition à un antigène, mais seulement quelques dizaines d'heures si l'agent infectieux a déjà été rencontré et que l'organisme dispose de lymphocytes mémoires.

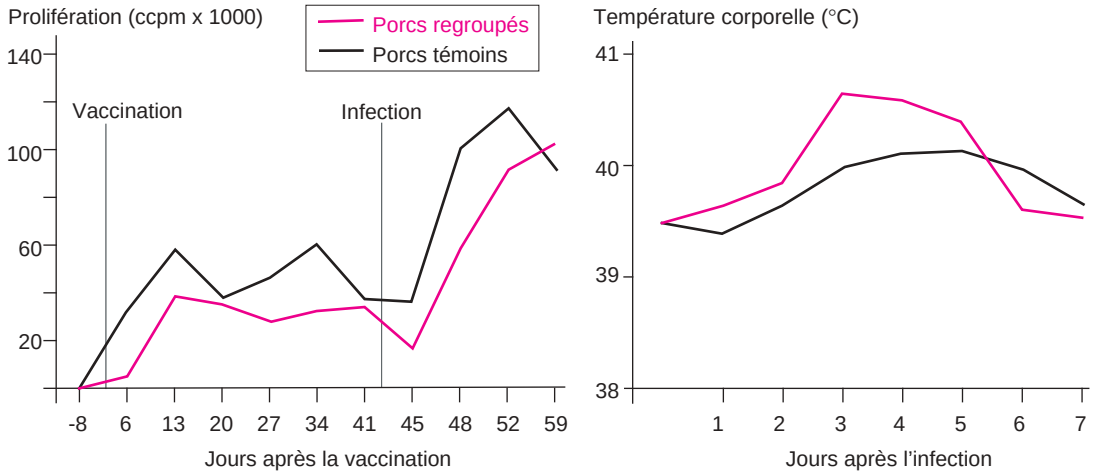
5.1 / Conditions stressantes et réponse à une vaccination

La capacité à développer une réponse spécifique peut être affectée par le milieu de vie ou par des événements ponctuels. Les conditions de logement, l'environnement social, l'accumulation d'expériences aversives au cours de la vie modulent le développement de l'immunité acquise tant humorale que cellulaire (tableau 2).

Tableau 2. *Influence des conditions environnementales sur le développement de l'immunité acquise en réponse à une immunisation. La réponse cutanée d'hypersensibilité retardée (in vivo) et la prolifération des lymphocytes T (in vitro) en réponse à l'antigène permettent de mesurer le développement de l'immunité à médiation cellulaire. Les taux plasmatiques d'anticorps spécifiques de l'antigène correspondent à la réponse humorale.*

Facteur environnemental	Espèce	Effet	Référence
Système d'élevage minimisant le stress	Porc	↗ réponse cutanée d'hypersensibilité retardée	Ekkel *et al* 1995
Logement sur paille	Porc	↘ taux d'anticorps	Bolhuis *et al* 2003
Dominance sociale au sein d'un groupe	Porc	↗ prolifération lymphocytes T = taux d'anticorps	Hessing *et al* 1994
Faible superficie par individu	Porc	↘ taux d'anticorps	Turner *et al* 2004
Faible superficie par individu	Bison	↘ taux d'anticorps	Grasso *et al* 1999
Revêtement de sol agressif	Poule pondeuse	↘ taux d'anticorps ↘ réponse cutanée d'hypersensibilité retardée	El-Lethey *et al* 2003

Figure 4. *Conséquences d'un regroupement d'animaux sur l'efficacité de la vaccination contre la maladie d'Aujeszky chez le porc (d'après de Groot* et al *2001). La prolifération in vitro des leucocytes sanguins en réponse au virus est plus faible chez les animaux qui ont été stressés trois jours après la vaccination. Cette diminution de la réponse spécifique chez les animaux regroupés est à nouveau visible pendant les dix premiers jours suivant l'infection par le virus vivant. La température supérieure en réponse à l'infection témoigne d'une morbidité accrue chez les animaux ayant été stressés au moment de la vaccination.*

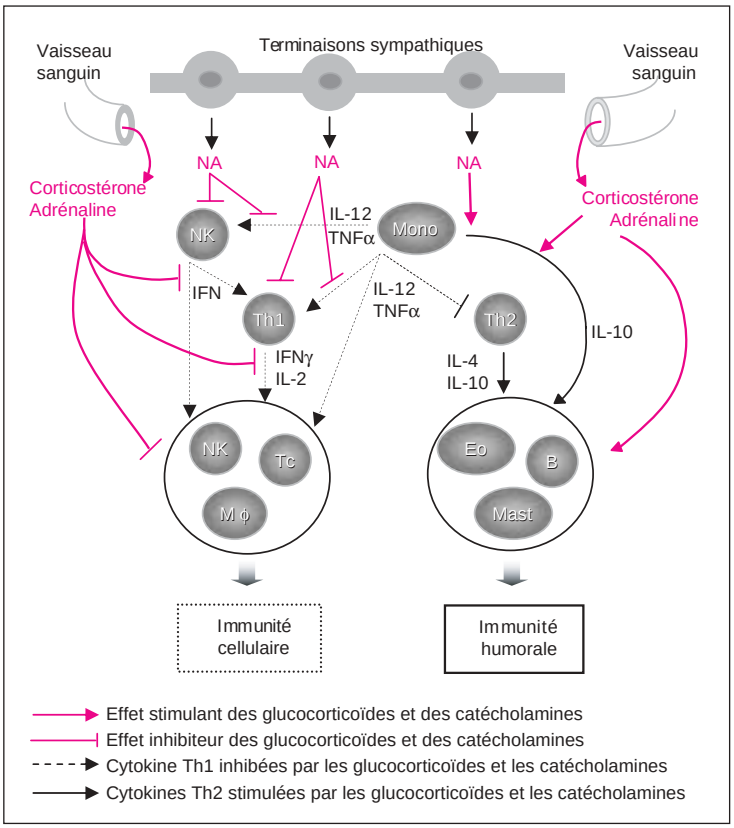


En élevage, les vaccinations sont souvent réalisées au moment de périodes sensibles (changement de bâtiment, transport). Or un stress survenant dans les jours qui suivent une vaccination diminue l'efficacité de celle-ci. Par exemple, modifier la composition d'un groupe de porcs trois jours après une vaccination contre la maladie d'Aujeszky inhibe le développement de la réponse spécifique (de Groot *et al* 2001). Lorsque les porcs sont ensuite confrontés au virus vivant, ils présentent une morbidité accrue par rapport aux animaux qui n'ont pas été stressés (figure 4). Il n'est donc pas forcément pertinent de vacciner les animaux au moment des périodes sensibles. Quelques études chez les rongeurs suggèrent qu'il existe une fenêtre précise pendant laquelle le développement de la réponse spécifique peut être altéré par le stress. Selon les études, cette période correspond aux 48 heures qui précèdent ou qui suivent l'immunisation. Un stress survenant plus tardivement n'aurait que peu ou pas d'effet (Zalcman *et al* 1988, Kusnecov et Rabin 1993, Wood *et al* 1993).

5.2 / Effets opposés sur les réponses à médiations humorale et cellulaire

Chez le porc, le sevrage ou un stress de contention diminuent la réponse d'hypersensibilité retardée des lymphocytes T à une stimulation antigénique sous-cutanée (Ekkel *et al* 1995, Hessing *et al* 1995), mais le stress n'inhibe pas la synthèse d'immunoglobulines en réponse à une vaccination (de Groot *et al* 2001). Le fait que le stress diminue certains aspects de la réponse immunitaire (ceux impliquant les réponses à médiation cellulaire), mais n'affecte pas, voire même stimule la production d'anticorps est un phénomène

Figure 5. *Influence du stress sur la balance Th1/Th2. Les glucocorticoïdes et les catécholamines, en modulant la production de cytokines par les macrophages et les lymphocytes, favorisent les réponses à médiation humorale (Th2) et inhibent celles à médiation cellulaire (Th1). NA : noradrénaline, NK : cellules tueuse naturelle, Mono : monocyte, Th1 : lymphocyte T auxiliaire de type 1, Th2 : lymphocyte T auxiliaire de type 2, Tc : lymphocyte T cytotoxique, MΦ : macrophage, Eo : éosinophile, B : lymphocyte B, Mast : mastocyte, IL-2 : interleukine 2, IL-4 : interleukine 4, IL-10 : interleukine 10, IL-12 : interleukine 12, IFNγ : interféron γ, TNFα: facteur de nécrose tumorale α.*



également observé chez la souris. Cette dichotomie serait liée à la façon dont le stress affecte les lymphocytes T auxiliaires.

Lors de la rencontre avec les cellules présentatrices d'antigène, la différenciation des lymphocytes T et B en cellules effectrices se fait sous le contrôle des lymphocytes T auxiliaires (Th). Selon les cytokines produites par ces lymphocytes, la réponse immunitaire prend plutôt une tournure cellulaire, favorisant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, ou une tournure humorale, favorisant l'activation des lymphocytes B. La réponse à médiation cellulaire est aussi appelée réponse de type 1 (Th1) et celle à médiation humorale est appelée réponse de type 2 (Th2). En conditions de stress aigu, la réponse immunitaire basculerait vers un profil de type Th2 (Elenkov et Chrousos 1999). Ce basculement serait permis par les glucocorticoïdes et les catécholamines, qui favorisent la production de cytokines Th2 par les lymphocytes T et inhibent la production de cytokines Th1.

La théorie de la balance Th1/Th2 est séduisante car elle permet d'expliquer nombre de pathologies associées au stress. En orientant le système immunitaire vers une réponse de type humoral, le stress aurait un effet immunosuppresseur lorsque l'organisme doit faire face à une infection virale ou bactérienne qui nécessite le plus souvent une réponse Th1, mais pourrait en même temps favoriser une exacerbation des réponses allergiques ou des maladies autoimmunes, caractérisées par un profil Th2 (figure 5). Cependant, la diminution de la production de cytokines de type Th1 en faveur de la production de cytokines de type Th2 n'est pas observée systématiquement en réponse à un stress chez les rongeurs (Merlot *et al* 2004). De plus, l'effet du stress sur la balance Th1/Th2 n'est pas connu chez les animaux d'élevage. Le basculement vers un profil Th2 n'est pas évident puisque, par exemple, les glucocorticoïdes ne favorisent pas une orientation des lymphocytes vers un profil Th2 chez le porc (Skjolaas et Minton 2002).

6 / Influence de facteurs de stress environnementaux sur la sensibilité aux infections microbiennes

Si l'organisme n'est confronté à aucun agent pathogène au moment d'une situation stressante, les altérations immunologiques induites par le stress peuvent n'avoir aucune conséquence sur sa santé. En revanche, si l'organisme doit simultanément faire face à une infection virale ou bactérienne, le stress peut nuire au développement d'une réponse immunitaire adéquate. Ainsi, chez les rongeurs, le stress chronique inhibe la réponse au virus de l'herpès (Bonneau *et al* 1993), à Listeria Monocytogenes (Cao *et al* 2002) et aux mycobactéries (Brown *et al* 1993). Chez le porc, le transfert des animaux de l'élevage naisseur vers un élevage d'engraissement à l'âge de 10-12 semaines induit un stress important, lié d'une part au transport, et d'autre part à l'acclimatation à un nouvel environnement. Cet événement est suivi d'un accroissement de l'occurrence d'infections virales dans le troupeau (Artursson *et al* 1989).

La réponse de stress diminue la résistance aux infections en affectant à la fois la réponse non spécifique et la réponse spécifique au pathogène. Ainsi, le stress inhibe fréquemment la migration des leucocytes vers le site d'infection et le développement de la réponse inflammatoire en réponse au pathogène (Bonneau *et al* 1993, Konstantinos et Sheridan 2001), mais aussi la capacité des lymphocytes à produire des cytokines de type 1 et 2 et à générer des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du pathogène (Bonneau *et al* 1993, Brenner et Moynihan 1997).

Conclusion

Les conditions d'élevage ou la survenue d'événements stressants influencent donc le système immunitaire. Cependant, cette revue montre qu'il n'existe pas de mesure simple et unique permettant d'évaluer l'influence de l'environnement sur le système immunitaire. Tous les aspects de la réponse immunitaire peuvent être affectés, depuis la réponse inflammatoire jusqu'au développement de l'immunité acquise. Les conséquences d'un facteur environnemental dépendent de la nature du facteur de stress et de sa durée (aigu, répété ou chronique), du type cellulaire concerné (lymphocytes, macrophages, polynucléaires) et du compartiment étudié (sang, muqueuse pulmonaire, muqueuse digestive). Jusqu'ici, les conséquences de stress environnementaux ont été majoritairement recherchées sur les leucocytes sanguins. Or, le plus souvent, les pathogènes pénètrent dans l'organisme par les muqueuses. Des données concernant les effets du stress sur les cellules immunitaires des muqueuses pulmonaires et digestives des animaux d'élevage sont donc nécessaires pour mieux comprendre comment les perturbations du milieu peuvent affecter la sensibilité aux infections microbiennes.

Références

Artursson K., 1989. Appearance of interferon-α in serum and signs of reduced immune function in pigs after transport and installation in fattening farm. Vet. Immunol. Immunopathol., 23, 345-353.

Avitsur R., Stark J.L., Dhabhar F.S., Padgett D.A., Sheridan J.F., 2002. Social disruption-induced glucocorticoid resistance: kinetics and site specificity. J. Neuroimmunol., 124,54-61.

Besedovsky H.O., Del Rey A., 1996. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. Endoc. Rev., 17, 64-102.

Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M., Rohleder N., Humpert P.M., Petrov D., Ferstl R., von Eynatten M., Wendt T., Rudofsky G., Joswig M., Morcos M., Schwaninger M., McEwen B.S., Kirschbaum C., Nawroth P.P., 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. PNAS, 100, 1920-1925.

Bolhuis J.E., Parmentier H.K., Schouten W.G.P., Schrama J.W., Wiegant V.M., 2003. Effects of housing and individual coping characteristics on immune responses of pigs. Physiol. Behav., 79, 289-296.

Bonneau R.H., Sheridan J.F., Feng N., Glaser R., 1993. Stress-induced modulation of the primary cellular immune response to herpes simplex virus infection is mediated by both adrenal-dependent and independent mechanisms. J. Neuroimmunol., 42, 167-176.

Brenner G.J., Moynihan J.A., 1997. Stressor-induced alterations in immune response and viral clearance following infection with herpes simplex virus-type 1 in BALB/c and C57B1/6 mice. Brain Behav. Immun., 11, 9-23.

Brown D.H., Sheridan J.F., Pearl D., Zwilling B.S., 1993. Regulation of mycobacterial growth by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis: differential responses of *Mycobacterium bovis* BCG-resistant and -susceptible mice. Infect. Immun., 61, 4793-4800.

Campisi J., Leem T.H., Fleshner M., 2002. Acute stress decreases inflammation at the site of infection. A role for nitric oxide. Physiol. Behav., 77, 291-299.

Cao L., Lawrence D.A., 2002. Suppression of host resistance to *Listeria monocytogenes* by acute cold/restraint stress: lack of direct IL-6 involvement. J. Neuroimmunol., 133, 132-143.

Coppinger T.R., Minton J.E., Reddy J., Blecha F., 1991. Repeated restraint and isolation stress in lambs increases pituitary-adrenal secretions and reduces cell-mediated immunity. J. Anim. Sci., 69, 2808-2814.

De Castro C.M.M.B., Manhaes de Castro R., Fernandes de Medeiros A., Queirós Santos A., Ferreira e Silva T., Luis de Lima Filho J., 2000. Effect of stress on the production of O(2)(-) in alveolar macrophages. J. Neuroimmunol., 108, 68-72.

De Groot J., Ruis M.A.W., Scholten J.W., Koolhaas J.M., Boersma W.J.A., 2001. Long-term effects of social stress on antiviral immunity in pigs. Physiol. Behav., 73, 145-158.0

Deguchi E., Akuzawa M., 1998. Effects of fighting after grouping on plasma cortisol concentration and lymphocyte blastogenesis of peripheral mononuclear cells induced by mitogens in piglets. J. Vet. Med. Sci., 60, 149-153.

Dhabhar F.S., McEwen B.S., 2001. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations. In: Ader R., Felten D.L. and Cohen N. (eds), Psychoneuroimmunology, 301-338. Academic Press, New York.

Eicher S.D., McMunn K.A., Hammon H.M., Donkin S.S., 2004. Toll-like receptors 2 and 4, and acute phase cytokine gene expression in dexamethasone and growth hormone treated calves. Vet. Immun. Immunopathol., 98,115-125.

Ekkel E.D., van Doorn C.E.A., Hessing M.J.C., Tielen M.J.M., 1995. The specific-stress-free housing system has positive effects on productivity, health, and welfare of pigs. J. Anim. Sci., 73, 1544-1551.

Elenkov I.J., Chrousos G.P., 1999. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. Trends Endocrino. Metab., 10, 359-368.

El-Lethey H., Huber-Eicher B., Jungi T.W., 2003. Exploration of stress-induced immunosuppression in chickens reveals both stress-resistant and stress-susceptible antigen responses. Vet. Immunol. Immunopathol., 95, 91-101.

Grasso F., Napolitano F., De Rosa G., Quarantelli T., Serpe L., Bordi A., 1999. Effect of pen size on behavioral, endocrine, and immune responses of water buffalo (*Bubalus bubalis*) calves. J. Anim. Sci., 77, 2039-2046.

Henricks P.A.J., Binkhorst G.J., Nijkamp F.P., 1987. Stress diminishes infiltration and oxygen metabolism of phagocytic cells in calves. Inflammation, 11, 427-437.

Hermann G., Tovar C.A., Beck F.M., Allen C., Sheridan J.F., 1993. Restraint stress differentially affects the pathogenesis of an experimental influenza viral infection in three inbred strains of mice. J. Neuroimmunol., 47, 83-94.

Hessing M.J.C., Scheepens C.J.M., Schouten W.G.P., Tielen M.J.M., Wiepkema P.R., 1994. Social rank and disease susceptibility in pigs. Vet. Immunol. Immunopathol., 43, 373-387.

Hessing M.J.C., Coenen G.J., Vaiman M., Renard C., 1995. Individual differences in cell-mediated and humoral immunity in pigs. Vet. Immunol. Immunopathol., 45, 97-113.

Hicks T.A., McGlone J.J., Whinsnant C.S., Kattesh H.G., Norman R.L., 1998. Behavioral, endocrine, immune, and performance measures for pigs exposed to acute stress. J. Anim. Sci., 76, 474-483.

Janssens C.J.J.G., Helmond F.A., Wiegant V.M., 1995. The effect of chronic stress on plasma cortisol concentrations in cyclic female pigs depends on the time of day. Domest. Anim. Endocr., 12, 167-177.

Johnson R.W., Von Borell E.H, Anderson L.L., Kojic L.D., Cunnick J.E., 1994. Intracerebroventricular injection of corticotropin-releasing hormone in the pig: acute effects on behavior, adrenocorticotropin secretion, and immune suppression. Endocrinology, 135, 642-648.

Kanitz E., Tuchscherer M., Puppe B., Tuchscherer A., Stabenow B., 2004. Consequences of repeated early isolation in domestic piglets (*Sus scrofa*) on their behavioural, neuroendocrine, and immunological responses. Brain Behav. Immun., 18, 35-45.

Konstantinos A.P., Sheridan J.F., 2001. Stress and influenza viral infection: modulation of proinflammatory cytokine responses in the lung. Respir. Physiol., 128, 71-77.

Kusnecov A.W., Rabin B.S., 1993. Inescapable footshock exposure differentially alters antigen- and mitogen-stimulated spleen cell proliferation in rats. J. Neuroimmunol., 44, 33-42.

Lyte M., Nelson S.G., Thompson M.L., 1990. Innate and adaptive immune responses in a social conflict paradigm. Cli. Immunol. Immunopathol., 57, 137-147.

McGlone J.J., Lumpkin E.A., Norman R.L., 1991. Adrenocorticotropin stimulates natural killer cell activity. Endocrinology, 129, 1653-1658.

McGlone J.J., Salak J.L., Lumpkin E.A., Nicholson R.I., Gibson M., Norman R.L., 1993. Shipping stress and social status effects on pig performance, plasma cortisol, natural killer cell activity, and leukocyte numbers. J. Anim. Sci.,71, 888-896.

Mercado A.M., Quan N., Padgett D.A., Sheridan J.F., Marucha P.T., 2002. Restraint stress alters the expression of interleukin-1 and keratinocyte growth factor at the wound site: an in situ hybridization study. J. Neuroimmunol., 129, 74-83.

Merlot E., Moze E., Dantzer R., Neveu P.J., 2004. Cytokine production by spleen cells after social defeat in mice: activation of T cells and reduced inhibition by glucocorticoids. Stress, 7, 55-61.

Minton J.E., Coppinger T.R., Reddy J., Davis W.C., Blecha F., 1992. Repeated restraint and isolation stress alters adrenal and lymphocyte functions and some leukocyte differentiation antigens in lambs. J. Anim. Sci., 70, 1126-1132.

Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocr. Rev., 5, 25-44.

Persoons J.H.A., Moes N.M., Broug-Holub E., Schornagel K., Tilders F.J.H., Kraal G., 1997. Acute and long-term effects of stressors on pulmonary immune functions. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 17, 203-208.

Quan N., Avitsur R., Stark J.L., He L., Shah M., Caligiuri M., Padgett D.A., Marucha P.T., Sheridan J.F., 2001. Social stress increases the susceptibility to endotoxic shock. J. Neuroimmunol., 115, 36-45.

Salak J.L., McGlone J.J., Lyte M., 1993. Effects of in vitro adrenocorticotrophic hormone, cortisol and human recombinant interleukin-2 on porcine neutrophil migration and luminol-dependent chemiluminescence. Vet. Immunol. Immunopathol., 39, 327-337.

Salak-Johnson J.L., McGlone J.J., Norman R.L. 1996. In vivo glucocorticoid effects on porcine natural killer cell activity and circulating leukocytes. J. Anim. Sci., 74, 584-592.

Salak-Johnson J.L., McGlone J.J., Whisnant C.S., Norman R.L., Kraeling R.R., 1997. Intracerebroventricular porcine corticotropin-releasing hormone and cortisol effects on pig immune measures and behavior. Physiol. Behav., 61, 15-23.

Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr. Rev., 21, 55-89.

Sheridan J.F., Stark J.L., Avitsur R., Padgett D.A., 2000. Social disruption, immunity, and susceptibility to viral infection. Role of glucocorticoid insensitivity and NGF. Ann. N Y Acad. Sci., 917, 894-904.

Skjolaas K.A., Minton J.E., 2002. Does cortisol bias cytokine production in cultured porcine splenocytes to a Th2 phenotype? Vet. Immunol. Immunopathol., 87, 451-458.

Turner S.P., Ewen M., Rooke J.A., Edwards S.A., 2004.

The effect of space allowance on performance, aggression and immune competence of growing pigs housed on straw deep-litter at different group sizes. Livest. Prod. Sci., 66, 47-55.

Wallgren P., Wilén I.-L., Fossum C., 1993. Influence of the experimentally induced endogenous production of cortisol on the immune capacity in swine. Vet. Immunol. Immunopathol., 42, 301-316.

Westly H.J., Kelley K.W., 1984. Physiologic concentrations of cortisol suppress cell-mediated immune events in the domestic pig. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 177, 156-164.

Wood P.G., Karol M.H., Kusnecov A.W., Rabin B.S., 1993. Enhancement of antigen-specific humoral and cell-mediated immunity by electric footshock stress in rats. Brain Behav. Immun., 7, 121-134.

Wrona D., Trojniar W., Borman A., Ciepielewski Z, Tokarski J., 2001. Stress-induced changes in periferal natural killer cell cytotoxicity in pigs may not depend on plasma cortisol. Brain Behav. Immun., 15, 54-64.

Zalcman S., Minkiewicz-Janda A., Richter M., Anisman H., 1988. Critical periods associated with stressor effects on antibody titers and on the plaque-forming cell response to sheep red blood cells. Brain Behav. Immun., 2, 254-266.

Zhu G.F., Chancellor-Freeland C., Berman A.S., Kage R., Leeman S.E., Beller D.I., Black P.H., 1996. Endogenous substance P mediates cold water stress-induced increase in interleukin-6 secretion from peritoneal macrophages. J. Neurosci., 16, 3745-3752.

Abstract

Consequences of stress on immune function in farm animals

This article shows how situations of acute (transport, mixing animals) or chronic (poor housing conditions) stress affect the immune function of farm animals. The stress response implies the release of corticotrope axis hormones that inhibit leukocyte activity, but also of numerous other immunoactive or immunosuppressive hormones and neuropeptides (growth hormone, prolactin, enkephalins…). The increase in the blood neutophil to lymphocyte ratio and the inhibition of the ability of lymphocyte to proliferate are markers of a stress response. Other tests bring more functional information because they measure the effect of stress on precise immune functions. Functions related to the innate immune system, which is the first line of defence of the organism, are sensitive to stress. Natural killer cell cytotoxicity is inhibited and data from rodent studies indicate that the inflammatory response can be dramatically disturbed. Some stressors enhance the production of inflammatory cytokines and increase the susceptibility to septic choc, whereas other stressors inhibit leukocyte migration to the infection site, thereby limiting the inflammatory response and delaying wound healing. Lymphocytes form the second line of defence, which is the acquired immunity. Stress can inhibit the development of lymphocyte response to antigens, for example the response to a vaccine. It decreases specific cellular responses but does not affect or even sometimes stimulates antibody production. Alteration of innate and acquired functions decreases resistance of animals to viral or bacterial infections.

MERLOT E., 2004. Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. INRA Prod. Anim., 17, 255-264.