



HAL
open science

La prise en charge du stress à l'officine

Paul Laurenti

► **To cite this version:**

Paul Laurenti. La prise en charge du stress à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04052450

HAL Id: dumas-04052450

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04052450>

Submitted on 30 Mar 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

La prise en charge du stress à l'officine

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Paul Laurenti

soutenue le 20 septembre 2022

Président de jury : M. POUCHERET Patrick

Docteur en Pharmacie
Professeur des Universités

Directeur de thèse : Mme BICHON Florence

Docteur en Pharmacie
Maître de Conférences des Universités

Assesseurs : M. Brice LAVABRE

Docteur en Pharmacie

M. Pierre MOLLET

Docteur en Pharmacie

Remerciements

Aux membres du jury

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Florence Bichon, mon directeur de thèse. Votre aide dans l'élaboration de ce travail fut déterminante. Merci pour vos conseils et votre disponibilité.

À Monsieur Patrick Poucheret, qui a accepté d'être mon Président de jury et pour tous ses enseignements de pharmacologie qui me permettent de fournir un travail qualitatif dans ma vie professionnelle.

À Monsieur Brice Lavabre, mon binôme de Travaux Pratiques. On dit que le hasard fait bien les choses et c'est par hasard que nous nous sommes retrouvés côte à côte lors de nos premiers cours. Merci pour ta présence et ton amitié au cours de toutes ces années passées à la faculté.

À Monsieur Pierre Mollet, mon maître de stage, qui m'a montré que le métier de pharmacien est passionnant. Merci pour votre implication, vos conseils et votre gentillesse.

À ma famille,

À mes parents sans qui je n'aurais jamais pu arriver là où j'en suis. Merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années et ce malgré toutes les difficultés que j'ai pu vous causer.

À mes frères, Jean et Ambroise, sur qui je peux toujours compter. Merci d'avoir contribué à me motiver à finir ce travail.

À mes grands-parents, pour avoir fait de mon enfance une période amplie de joie et d'amour. J'aurais aimé que vous soyiez tous présents pour assister à cet événement.

À Audrey, mon amour, tu es à mes côtés depuis maintenant 5 ans et tu as réussi à me supporter malgré tous mes défauts. Merci pour tes encouragements, ta gentillesse et ta patience qui m'ont été d'une précieuse aide pour terminer ce travail.

À Patrice et Simon, mes amis de toujours. Mes années Lozériennes seront à jamais gravées dans ma mémoire et c'est grâce à vous.

À Julie, Lucas, Daniel et Vincent, notre amitié a commencé pendant nos années de faculté et je suis certain qu'elle durera de nombreuses années encore.

Liste des figures

<i>Figure 1 : Les trois stades du Syndrome Général d'Adaptation de Selye (26).</i>	<i>24</i>
<i>Figure 2 : Illustration du modèle de Selye basé sur la libération des glucocorticoïdes par la corticosurrénale versus le modèle de Cannon basé sur la libération des catécholamines par la médullosurrénale (32).</i>	<i>26</i>
<i>Figure 3 : Le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman (26).</i>	<i>28</i>
<i>Figure 4 : Les « filtres » permettant à un individu d'analyser une situation potentiellement stressante (36).</i>	<i>30</i>
<i>Figure 5 : Les différents niveaux d'estime de soi, permettant à un sujet d'évaluer sa capacité à faire face à une situation stressante (38).</i>	<i>31</i>
<i>Figure 6 : Prévalence des syndromes dépressifs par classe d'âge en 2014, 2019 et 2020 (48).</i>	<i>38</i>
<i>Figure 7 : Coupe sagittale de l'encéphale indiquant les principales structures d'intérêt (55).</i>	<i>42</i>
<i>Figure 8 : Schéma indiquant les positions de l'hypothalamus et de l'hypophyse par rapport au cerveau (68). ...</i>	<i>45</i>
<i>Figure 9 : Représentation schématisée du système limbique (74).</i>	<i>47</i>
<i>Figure 10 : Vue sagittale du cervelet et représentation de ses principaux lobes (55).</i>	<i>48</i>
<i>Figure 11 : Vue générale du fonctionnement du système nerveux (55).</i>	<i>50</i>
<i>Figure 12 : Schéma résumant les principales caractéristiques du système nerveux autonome (82).</i>	<i>51</i>
<i>Figure 13 : Localisation des glandes surrénales (84).</i>	<i>52</i>
<i>Figure 14 : Structure d'une glande surrénale (84).</i>	<i>53</i>
<i>Figure 15 : Schéma simplifié du mécanisme de réaction au stress (100).</i>	<i>57</i>
<i>Figure 16 : Impacts du stress aigu sur le système cardiovasculaire (114).</i>	<i>60</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Résumé des différences majeures entre les modèles de H. Selye et W.B. Cannon (23).</i>	27
<i>Tableau 2 : Liste des ISRS et IRSNA (172).</i>	82
<i>Tableau 3 : Liste des benzodiazépines (172).</i>	85

Liste des annexes

<i>Annexe 1 - Échelle de mesure du stress perçu (PSS) (204).....</i>	<i>100</i>
<i>Annexe 2 - Échelle de réajustement social par Holmes et Rahe (SRRS)</i>	<i>103</i>

Liste des abréviations

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ARN : Acide RiboNucléique.

CRH : Corticotropin Releasing Hormone.

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques.

EDC : Épisode Dépressif Caractérisé.

EMA : European Medicines Agency.

FDA : Food and Drug Administration.

FSH : Follicle Stimulating Hormone.

GABA : Acide γ -aminobutyrique.

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone.

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine-Oxydase.

IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline.

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.

LH : Luteinizing Hormone.

MAO : MonoAmine-Oxydase.

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide ou Noradrénaline.

NAT : NorAdrenaline Transporter.

NK : Natural Killer.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PSS : Perceived Stress Scale (Annexe 1).

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SGA : Syndrome Général d'Adaptation.

SNA : Système Nerveux Autonome.

SNC : Système Nerveux Central.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

SRA : Système Rénine-Angiotensine.

SRRS : Échelle d'évaluation du réajustement social (Annexe 2).

TSH : Thyroid Stimulating Hormone.

Table des matières

Remerciements	1
Liste des figures	2
Liste des tableaux	3
Liste des annexes	4
Liste des abréviations	5
Introduction	10
1 Histoire et définition du stress	11
1.1 Notions générales	11
1.2 L'acteur majeur de la découverte du stress : Le docteur Hans Selye	11
1.2.1 L'élément déclencheur de la recherche sur le stress	11
1.2.2 Expérimentations et observations	12
1.2.3 L'élaboration du Syndrome Général d'Adaptation (SGA)	13
1.2.4 L'origine de la réponse de stress.....	14
1.2.5 Vers une identification des hormones de stress	16
1.2.6 Les glandes surrénales de bœuf dans la seconde guerre mondiale.....	17
1.2.7 Conclusion	19
1.3 Le concept du stress	19
1.3.1 Le modèle de Cannon.....	20
1.3.1.1 Définition de l'homéostasie.....	20
1.3.1.2 Les expérimentations de W.B Cannon.....	20
1.3.1.3 La réaction de « <i>fight or flight</i> »	21
1.3.2 Le modèle de Hans Selye.....	22
1.3.2.1 Caractérisation du stress	22
1.3.2.2 Les trois phases du Syndrome Général d'Adaptation (SGA).....	23
1.3.2.3 Eustress et Distress	25
1.3.2.4 Les comportements de survie des individus.....	25
1.3.3 Résumé des différences principales entre les modèles de Selye et de Cannon.....	26
1.3.4 Le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman	27
1.3.4.1 Le stress : une transaction entre un individu et son environnement.....	27
1.3.4.2 L'évaluation primaire de la transaction	28
1.3.4.3 L'évaluation secondaire de la transaction	30

1.3.4.4	Réévaluation de la situation	32
1.3.4.5	Intérêt de ce modèle	32
1.4	Sémantique et épidémiologie	33
1.4.1	Définition du stress	33
1.4.1.1	Histoire du mot « stress ».....	33
1.4.1.2	Le stress, une notion polyvalente	34
1.4.2	Analyses statistiques dans un contexte de Covid-19	36
1.4.2.1	Introduction	36
1.4.2.2	Hausse des syndromes dépressifs en 2020 d'après une étude du DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques)	37
1.4.2.3	Étude sur l'impact de la crise sanitaire de la Covid-19 sur la santé mentale des étudiants à Rennes	38
1.4.2.4	Étude de l'Ipsos sur la santé mentale des 18-24 ans	38
2	État de stress.....	40
2.1	Rappels anatomiques et fonctionnels	40
2.1.1	Le cerveau	40
2.1.1.1	Généralités.....	40
2.1.1.2	Les structures cérébrales notables	41
2.1.1.3	Le cortex préfrontal	42
2.1.1.4	Le thalamus et le tronc cérébral	43
2.1.1.5	L'hypothalamus et l'hypophyse	44
2.1.1.6	Le système limbique	46
2.1.1.7	Le noyau accumbens	47
2.1.1.8	Le cervelet.....	48
2.1.2	Le système nerveux.....	49
2.1.2.1	Généralités.....	49
2.1.2.2	Système nerveux sympathique et parasympathique	50
2.1.3	Les glandes surrénales	52
2.1.3.1	Anatomie	52
2.1.3.2	Généralités sur les hormones	53
2.1.3.3	Les hormones corticosurréaliennes.....	54
2.1.3.4	Les hormones médullosurréaliennes.....	55
2.2	Physiologie, aspects pathologiques et cliniques du stress	56
2.2.1	Mécanisme de la réponse adaptative de l'organisme à un stress aigu.....	56
2.2.2	Le stress chronique, un épuisement de l'organisme menant à la pathologie.....	57
2.2.2.1	Impact du stress chronique sur le système nerveux central	58

2.2.2.2	Impact du stress sur le système immunitaire	58
2.2.2.3	Impact du stress sur le système cardiovasculaire.....	59
2.2.2.4	Impact du stress sur la fonction digestive	60
2.2.2.5	Stress et syndrome métabolique.....	61
2.2.2.6	Stress et troubles musculo-squelettiques	62
2.2.2.7	Stress et troubles dermatologiques.....	62
2.2.3	Aspects cliniques et principales échelles d'évaluation du stress	63
2.2.3.1	Reconnaître un état de stress.....	63
2.2.3.2	Les principales échelles d'évaluation du stress	63
3	Les stratégies thérapeutiques d'adaptation au stress.....	65
3.1	La problématique des stratégies d'autoadaptation de l'individu	66
3.2	Adopter une bonne hygiène de vie	66
3.2.1	L'optimisation du sommeil	66
3.2.2	L'alimentation : un levier important dans la lutte contre le stress	68
3.2.2.1	La vitamine B6	68
3.2.2.2	La vitamine B9 ou Acide Folique.....	68
3.2.2.3	La vitamine B12	69
3.2.2.4	La vitamine C ou acide ascorbique	69
3.2.2.5	Le tryptophane	70
3.2.2.6	Le zinc	70
3.2.2.7	Le magnésium.....	70
3.2.2.8	Les acides gras oméga-3	71
3.2.2.9	Adopter une alimentation anti-stress.....	71
3.3	Apprendre à gérer son stress au quotidien	73
3.3.1	Prise en charge psychologique du stress.....	73
3.3.1.1	Les stratégies basées sur le patient	73
3.3.1.2	Les stratégies basées sur le stresseur ou l'environnement stressant.....	75
3.3.2	Les approches thérapeutiques alternatives	75
3.3.2.1	La sophrologie.....	76
3.3.2.2	Le yoga thérapeutique.....	77
3.3.2.3	L'hypnose.....	78
3.4	Approche pharmacologique du stress	79
3.4.1	Notions générales	79
3.4.2	Les antidépresseurs dans le traitement du stress.....	80
3.4.2.1	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	80
3.4.2.2	Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA).....	81

3.4.3	Les anxiolytiques dans le traitement du stress	83
3.4.3.1	Les benzodiazépines	83
3.4.3.2	L'hydroxyzine	85
3.4.3.3	La buspirone	86
3.4.3.4	L'étifoxine	86
3.5	Prise en charge non pharmacologique du stress	87
3.5.1	La place de l'homéopathie dans le traitement du stress	87
3.5.1.1	Notions générales	87
3.5.1.2	Quelques souches homéopathiques anti-stress.....	88
3.5.1.3	Quelques exemples de médicaments homéopathiques anti-stress.....	90
3.5.2	La place de la phytothérapie dans le traitement du stress	92
3.5.2.1	Notions générales	92
3.5.2.2	Quelques exemples de plantes anti-stress	92
3.5.3	La place de l'aromathérapie dans le traitement du stress	95
3.5.3.1	Notions générales	95
3.5.3.2	Quelques exemples d'huiles essentielles anti-stress.....	96
	Conclusion	99
	Annexes.....	100
	Bibliographie	105

Introduction

Le stress est un terme employé couramment dans la vie quotidienne et peut se manifester de bien des manières. La définition de ce concept est cependant bien plus complexe qu'il n'y paraît. En effet, le stress présente différents aspects et peut se définir de façons différentes en fonction du contexte. D'abord considéré comme un état étroitement lié à la survie de l'organisme, le stress peut cependant être néfaste et conduire à un état pathologique.

En cette période de crise sanitaire majeure liée au virus de la COVID, l'importance du rôle du pharmacien d'officine s'est précisée et renforcée au cours de ces dernières années. Le pharmacien est par conséquent un interlocuteur facilement accessible pour prodiguer des conseils à des patients ressentant un stress difficilement surmontable.

Il est donc capital de connaître les différentes composantes de l'état de stress, qu'elles soient physiques, psychologiques, comportementales ou encore émotionnelles afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée à un individu stressé.

La première partie de cette thèse développera l'histoire de la découverte du stress et notamment comment un individu en particulier a façonné la notion de stress que nous connaissons tous aujourd'hui. Cette partie abordera de plus les différents modèles permettant d'appréhender cette notion de stress pour ensuite traiter la sémantique du stress avant de terminer par quelques points d'épidémiologie.

Nous orienterons la suite de ce travail sur des rappels anatomiques des structures cérébrales, sur la physiopathologie du stress et enfin sur les différents signes cliniques du stress et les échelles d'évaluation permettant de mesurer un stress chez un individu.

Pour terminer, la dernière partie mettra en avant les différentes stratégies thérapeutiques permettant de lutter contre le stress : les mesures hygiéno-diététiques, les thérapies dites douces et la médecine traditionnelle. Ces éléments nous permettront par conséquent de comprendre la raison pour laquelle le pharmacien d'officine joue un rôle capital dans la prise en charge du stress.

1 Histoire et définition du stress

1.1 Notions générales

Le Docteur Hans Selye, un médecin autrichien ayant principalement travaillé à Montréal au Québec, est considéré comme étant à l'origine d'avancées majeures dans la recherche sur le concept de stress. Il faut savoir que les guerres de 1914-1918 et 1939-1945 ont impacté les travaux du Docteur Selye de manière significative. En effet, les médecins de l'époque ont tout d'abord observé un état de choc post-traumatique chez les soldats blessés qui revenaient du front en plus de leurs blessures physiques. Cet état mental retrouvé chez les soldats intriguait, ce qui a conduit plusieurs scientifiques à tenter d'expliquer ce phénomène.

De plus, lors de la seconde guerre mondiale (1939-1945), de nombreux chercheurs dont des médecins et des physiologistes ont émigré vers les États-Unis mais aussi principalement vers Montréal au Québec. La réunion de ces scientifiques de tous horizons a ainsi favorisé l'évolution des connaissances dans le domaine du stress, faisant de la ville de Montréal le berceau de la recherche sur le stress (1).

1.2 L'acteur majeur de la découverte du stress : Le docteur Hans Selye

1.2.1 L'élément déclencheur de la recherche sur le stress

Hans Selye accepta en 1934 un poste d'interne en médecine à l'Université McGill à Montréal (2). Il avait pour obligation d'accompagner son chef de service en visite auprès de ses patients. C'est au cours de ces visites que le docteur observa chez les individus examinés un « air malade ».

En effet, Hans Selye retrouvait chez eux une triade de symptômes :

- une langue épaisse et blanchâtre,
- des douleurs aux articulations,
- des troubles intestinaux accompagnés d'une perte de l'appétit.

Ces symptômes communs étaient observés chez tous les patients examinés et ce quelle que soit la maladie dont ils étaient atteints. Par conséquent, si ce n'était pas la pathologie en elle-même qui était responsable de cette triade, le docteur émit l'idée selon laquelle c'était plutôt l'organisme qui générait l'apparition de ces symptômes similaires en réponse à la maladie. Ceci expliquerait alors pourquoi en dépit de pathologies différentes, les patients auscultés présentaient tous des symptômes communs. Il en conclut donc qu'il existait une « réponse non spécifique que donne le corps à toute demande qui lui est faite » générant ainsi chez tous les malades l'apparition de cette triade (3).

1.2.2 Expérimentations et observations

Le Docteur Selye eut alors pour objectif l'identification du ou des processus à l'origine de l'apparition de cette triade.

Cette recherche venait s'inscrire dans un contexte où la science s'intéressait fortement aux hormones, et notamment à la découverte de nouvelles molécules de ce type.

Ainsi, le docteur Selye émit l'hypothèse selon laquelle ce serait une ou plusieurs hormones qui seraient à l'origine de cette réponse non spécifique du corps.

Il fit alors des expériences sur des rats. Il leur injecta des extraits d'ovaires car il savait que ces derniers pouvaient potentiellement contenir une hormone responsable de l'apparition de la triade. Les réactions suivantes furent observées :

- une augmentation du volume des glandes surrénales,
- une atrophie du thymus et des noyaux lymphatiques,
- des ulcères de la paroi de l'estomac et du duodénum.

L'importance de ces effets était proportionnelle à la quantité d'extraits injectés.

Il renouvela ses expériences en injectant cette fois-ci d'autres extraits de glandes et d'organes (placenta, tige pituitaire, reins, rate) afin de voir si les mêmes effets observés précédemment avec les extraits d'ovaires apparaissaient.

Il observa alors des modifications identiques sur les glandes surrénales, le thymus ainsi que sur l'estomac et le duodénum des rats.

Pour Hans Selye, il paraissait à ce stade peu probable que l'on puisse retrouver au sein de tous ces différents extraits une même hormone responsable des effets observés au cours de ses premières expérimentations (4).

Le chercheur émit alors l'hypothèse selon laquelle l'apparition des effets observés chez les rats n'était pas dépendante de la nature de l'extrait injecté, mais résultait simplement du fait qu'il injectait une substance externe à l'organisme.

En laboratoire, on utilisait à l'époque diverses substances chimiques pour la préparation des tissus dont du formaldéhyde, une substance courante et simple à acquérir. Le Docteur Selye, curieux d'observer l'impact qu'aurait l'injection sur un rat d'une substance totalement différente des extraits de glandes ou d'organes, eut l'idée d'employer le formaldéhyde dans la suite de ses expériences. Les rats présentèrent exactement les mêmes symptômes que ceux observés lors de l'injection des extraits d'ovaires ou d'organes. Ainsi, Hans Selye venait de démontrer que peu importe le type de substance injectée, qu'elle soit organique ou non, cela provoquait des effets identiques sur le thymus, les glandes surrénales ou encore l'estomac des rats. Ceci semblait donc confirmer l'hypothèse du Docteur selon laquelle ces effets résultaient d'une réponse de l'organisme des rats face à l'agression extérieure que représentait l'injection de ces diverses substances.

Le Docteur Selye se souvint alors des malades qu'il avait auscultés au cours de ses visites et put effectuer une comparaison entre les patients observés et les rats de ses expériences.

Comme pour les rats, il avait observé que ses patients qui étaient soumis à des agressions différentes (à savoir des pathologies différentes) présentaient tous la triade de symptômes.

L'idée qu'il avait émise lors de son internat selon laquelle « le corps génère une réponse non spécifique à toute demande qu'il lui est faite » commençait à être confirmée par ses expériences.

1.2.3 L'élaboration du Syndrome Général d'Adaptation (SGA)

En 1936, le Docteur Selye publia un article dans la revue *Nature* pour décrire le syndrome d'adaptation générale (SGA). Il le définira comme une « réponse spécifique du corps à des conditions non spécifiques ».

En effet, suite à ses premières observations, le médecin avait décidé de poursuivre ses recherches en réalisant de nouvelles expérimentations.

Si c'était réellement l'organisme qui produisait les effets observés sur des rats suite à une agression, que ce soit une injection d'extraits ovariens, d'organes ou encore d'une substance chimique, alors il retrouverait les mêmes symptômes avec d'autres types d'agressions, notamment physiques.

Il exposa alors des rats à des variations très importantes de température et observa les mêmes effets chez eux que lors de ses précédentes séries d'expériences (5).

Le Docteur Selye en conclut donc qu'en dépit de symptômes spécifiques générés par une maladie ou un agent nocif, il existait une réponse non spécifique de l'organisme à tout type d'agression extérieure : le Syndrome Général d'Adaptation (SGA) venait alors d'être énoncé. Le chercheur conclut aussi que cette réponse pouvait être létale pour le corps si elle n'était pas contrôlée à temps.

Un peu plus tard, le terme « stress » fut employé par le chercheur pour décrire une réponse initiale du corps à différentes attaques extérieures : des pathologies diverses, des extraits de glandes ou d'organes, des agressions physiques.

Plus précisément, on parlera de « réponse de stress » (6).

Pour le Docteur Selye, il était fort probable que cette réponse soit médiée par une hormone qu'il chercha par la suite à identifier.

1.2.4 L'origine de la réponse de stress

Toujours en 1936, Hans Selye devint professeur de médecine à l'Université de Montréal et monta alors un Institut de médecine basé sur l'étude du stress, ce qui lui permettait d'approfondir les recherches sur cette nouvelle notion. Il découvrit alors que les glandes surrénales étaient à l'origine de la sécrétion de l'hormone responsable de la réponse de stress. En effet, le docteur et ses collaborateurs avaient mis en place de nouvelles expériences se focalisant sur une réaction en particulier : l'atrophie du thymus.

Le principe était simple : des rats subissaient une ablation de différentes glandes, puis étaient soumis à des variations importantes de température ayant pour rôle de générer un stress responsable de cette atrophie du thymus. Ainsi, si un des rats ne présentait pas d'atrophie du thymus suite à la variation de température, le docteur pourrait alors en conclure que la glande enlevée chez ce rat était impliquée dans la réponse de stress (7).

Il observa alors que malgré l'exposition à des températures extrêmes, les rats dépourvus de leurs glandes surrénales ne présentaient pas d'atrophie du thymus.

Parallèlement à cela, le chercheur constata aussi une hypertrophie de ces glandes lorsque l'organisme du rat avait été stressé.

De plus, en injectant directement des extraits de glandes surrénales à des rats non soumis à des conditions stressantes, le Docteur Selye observa que ces derniers présentaient malgré tout une atrophie du thymus (1).

Pour le chercheur, il était donc hautement probable que les glandes surrénales soient à l'origine de la production de l'hormone générant la réponse de stress.

Hans Selye orienta la suite de ses recherches sur le mécanisme qui permettait aux glandes surrénales de s'activer pour générer la réponse de stress.

Il faut savoir que durant cette période, d'autres scientifiques avaient découvert la glande pituitaire ou hypophyse (localisée à la base du cerveau) et avaient observé que cette dernière produisait des hormones.

En prenant en compte ces informations, le Docteur Selye fit plusieurs tests impliquant cette glande (8).

Ainsi, lorsque cette dernière était retirée, il observait une absence d'effets sur le thymus, et ce malgré l'application d'agents générateurs de stress ou « stresseurs ».

À l'inverse, si le chercheur injectait les substances produites par la glande pituitaire aux rats, ces derniers développaient une atrophie du thymus malgré l'absence de stresseurs. Le Docteur Selye en conclut donc que la glande pituitaire produisait une ou plusieurs hormones qui agissaient ensuite sur les glandes surrénales, ce qui générerait la réaction de stress. À ce stade, Hans Selye n'avait pas réussi à identifier précisément les hormones impliquées. L'hormone produite par l'hypophyse qui agit sur les glandes surrénales a été mise en évidence bien plus tard en 1956 par le Docteur Li , un biochimiste américain d'origine chinoise, qui la nomma hormone corticotrope (9).

Dans les années 60, un ancien élève du Docteur Selye, le Docteur Guillemin put apporter plus de précisions sur ce mécanisme de réaction de stress. Les travaux de Roger Guillemin se sont appuyés sur l'hypothèse du Docteur Harris (un anatomiste anglais) selon laquelle

l'hypothalamus, une structure localisée à la base du cerveau au-dessus de l'hypophyse libèrerait des hormones agissant sur l'hypophyse (10).

Ainsi, le Docteur Guillemin et son équipe mirent en évidence le mécanisme suivant : lorsque le corps est soumis à un stresseur, l'hypothalamus est d'abord sollicité et libère la corticolibérine qui va elle-même stimuler la tige pituitaire. Cette dernière produit alors l'hormone corticotrope qui va stimuler par voie sanguine les glandes surrénales qui vont elles-mêmes libérer une substance responsable des fameux effets observés par le Docteur Selye (11).

1.2.5 Vers une identification des hormones de stress

D'autres recherches axées sur les glandes surrénales de bœuf notamment ont eu lieu en parallèle des expériences de Hans Selye et ont permis d'identifier l'hormone responsable de la réaction du stress. Les chercheurs de la clinique Mayo, une fédération hospitalo-universitaire de recherche américaine, ont eu un rôle majeur dans l'étude de ces glandes (12).

Les extraits de glandes surrénales de bœuf étaient utilisés à l'époque dans le traitement de la maladie d'Addison, une affection au cours de laquelle on retrouve une atrophie des glandes surrénales.

Ainsi, des patients atteints de cette affection ont reçu des extraits de ces glandes. Ceci a permis de prolonger la vie de ces individus de manière significative (1).

Encouragés par les résultats obtenus chez les patients atteints de la maladie d'Addison, les chercheurs ont réalisé d'autres expériences ciblées sur les bœufs eux-mêmes.

En effet, ces animaux subissaient tout d'abord une ablation de leurs glandes surrénales puis étaient maintenus en vie artificiellement grâce à des injections d'extraits du cortex de ces mêmes glandes. Ainsi, les chercheurs de la clinique Mayo ont pu identifier le cortex des glandes surrénales comme étant le producteur de la ou des hormones recherchées.

Pour traiter la maladie d'Addison, il fallait de grandes quantités d'extraits de glandes surrénales, ce qui était onéreux et peu pratique. Il était donc important pour les chercheurs d'isoler les substances d'intérêt.

C'est dans ce contexte que durant les années 1930 à 1940, le Docteur Edward Kendall, un chimiste américain réussit à isoler quatre hormones au sein du cortex des glandes surrénales nommées : A, B, E et F.

Il a par la suite été démontré que l'hormone d'intérêt dans l'étude du stress était la substance E. De nos jours, cette substance se nomme : le cortisol (1) (13).

1.2.6 Les glandes surrénales de bœuf dans la seconde guerre mondiale

Lors de la seconde guerre mondiale, de nombreux chercheurs ont été mobilisés dans l'effort de guerre.

Des rumeurs selon lesquelles les allemands utilisaient des glandes surrénales de bœuf circulaient. En effet, il était dit que ces extraits étaient employés chez les pilotes allemands afin que ces derniers puissent résister à l'hypoxie en haute altitude. De plus, il y avait une autre rumeur selon laquelle ces extraits pouvaient être utilisés dans la prévention des chocs septiques chez les soldats blessés (14).

Ainsi, les alliés menèrent des expériences basées sur les extraits de glandes surrénales dans ces deux indications pour leurs propres soldats. Ces recherches n'aboutirent à rien et les nombreux chercheurs qui s'étaient lancés dans cette étude abandonnèrent leurs travaux en 1944 (15).

Cependant, deux groupes de recherche scientifique continuèrent les recherches : la compagnie Merck et la clinique Mayo.

Ainsi, le Docteur Kendall, qui était connu pour avoir réussi à purifier les extraits de cortex de glandes surrénales fut contacté par ces deux groupes, leur but étant la synthèse de la substance E en laboratoire.

Ce sont les chercheurs de Merck qui parvinrent les premiers à fabriquer quelques milligrammes de cette molécule (16).

N'étant pas parvenue à trouver une utilité à la substance E, la compagnie Merck contacta à nouveau le Docteur Kendall afin de lui proposer de tester cette molécule qui n'aurait pas

vocation à être synthétisée à nouveau à l'avenir, faute de moyens financiers et d'intérêt thérapeutique. L'occasion pour le médecin était donc unique.

Un autre médecin venant de la clinique Mayo, le Docteur Hench observa que certaines patientes souffrant d'arthrite rhumatoïde connaissaient des phases de rémission lorsqu'elles tombaient enceinte. Étant conscient que la grossesse entraînait de fortes variations hormonales avec une augmentation du taux de cortisol, il contacta le Docteur Kendall pour lui proposer de tester la substance E sur des patients atteints d'arthrite rhumatoïde (13) (17).

Les deux médecins injectèrent tout d'abord la substance à des femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde puis à d'autres patients atteints de diverses pathologies inflammatoires. Ils observèrent alors une phase de rémission chez ces patients suivie d'une réapparition des symptômes de la pathologie lorsque les injections cessaient.

Les propriétés anti-inflammatoires de la substance E venaient d'être mises en évidence et ne seraient acceptées qu'en 1949 par la communauté scientifique.

On lui donna alors le nom de « drogue fantastique » ou « *wonder drug* » et le Docteur Hench nomma la substance E produite physiologiquement par l'organisme « cortisol » et sa forme synthétique la « cortisone » (14).

Pour cette avancée scientifique remarquable, les Docteurs Hench, Kendall et leur collaborateur le Docteur Reichstein reçurent le prix Nobel en 1950 (18).

En parallèle, le Docteur Selye avait poursuivi ses travaux. Il s'appuya sur la découverte des Docteurs Hench et Kendall et en tira la conclusion que le cortisol était bien l'hormone produite par les glandes surrénales qui était responsable de cet effet de stress généré chez les rats lors de ses différentes expérimentations. Il catégorisa le cortisol et ses dérivés dans la famille des glucocorticoïdes.

Ainsi, le Docteur Selye, après de nombreuses années de recherches et d'expérimentations a permis de démontrer le rôle majeur tenu par le cortisol dans la réponse non spécifique de l'organisme à un stress important. L'air malade observé chez ses patients durant son internat résultait en fait de l'action du cortisol synthétisé par l'organisme en réponse au stress que générait la pathologie sur le corps.

1.2.7 Conclusion

L'histoire de la recherche sur le stress est passionnante et prouve que notre compréhension moderne du concept de stress repose sur l'intuition et la persévérance de quelques médecins et chercheurs. Le Docteur Hans Selye peut être considéré comme le père du stress, mais sa découverte n'aurait pas pu voir le jour sans les formidables avancées réalisées par d'autres scientifiques sur l'identification de la cortisone. Les guerres mondiales ont aussi eu un impact sur la recherche sur le stress en favorisant le regroupement de chercheurs en des lieux communs et en orientant les travaux sur les glandes surrénales.

À présent, la recherche sur la cortisone a été bien plus poussée, et nous avons beaucoup plus d'informations sur son rôle et ses effets.

Ainsi, nous savons que le cortisol vient se fixer sur des récepteurs aux glucocorticoïdes. Ces récepteurs étant retrouvés dans de nombreuses régions du cerveau comme l'hippocampe, l'amygdale ou le lobe frontal, l'implication du cortisol dans la régulation de nombreuses fonctions cognitives s'explique logiquement (19).

Ainsi, de nombreuses études ont démontré qu'une exposition sur le long terme à des concentrations élevées de cortisol génèrait chez les individus des troubles de l'apprentissage, de mémoire ou entraînait une vulnérabilité importante au risque de dépression ou d'anxiété.

Le stress est donc un élément dont la définition, bien que difficile à établir, reste fondamentale pour une prise en charge précoce correcte des patients.

1.3 Le concept du stress

Même si les recherches du Docteur Selye ont permis une avancée majeure sur la compréhension du stress, il faut cependant rester conscient que d'autres scientifiques et chercheurs ont aussi étudié ce phénomène. Les concepts principaux permettant d'expliquer le fonctionnement du stress seront décrits ci-dessous.

1.3.1 Le modèle de Cannon

W. B. Cannon, un neurophysiologiste américain est le premier à décrire le stress sous son aspect physiologique dans le cadre de la théorie de l'homéostasie (20).

1.3.1.1 Définition de l'homéostasie

Afin de mieux comprendre le principe de ce modèle, il semble intéressant de définir en premier lieu cette notion d'homéostasie.

C'est un « processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales ».

Elle peut aussi être considérée comme une « caractéristique d'un écosystème qui résiste aux changements (perturbations) et conserve un état d'équilibre » (21).

Ce principe d'homéostasie a été énoncé par Claude Bernard et un début de définition a été apporté dans sa publication l'« Introduction à la médecine expérimentale » en 1865 (22).

On retrouve donc une idée d'équilibre interne que le corps va chercher à maintenir par divers procédés.

1.3.1.2 Les expérimentations de W.B Cannon

Il faut savoir que Cannon a été l'un des premiers chercheurs à critiquer la vision du stress par Hans Selye notamment sur l'aspect de la réponse non spécifique de l'organisme face à un stressor. Il estimait en effet que ce concept était difficilement applicable étant donné qu'un individu est exposé à de nombreux facteurs de stress de natures différentes au cours de sa vie. Il ne voyait pas comment une réaction non spécifique unique pouvait permettre de faire face à ces agressions multiples et variées (23).

Les recherches de Cannon sont orientées vers l'implication des catécholamines et plus particulièrement de l'adrénaline et noradrénaline dans cette réaction face à des agressions.

Il réalisera plusieurs expériences sur des animaux et procédera notamment à une ablation de certaines glandes pour ensuite injecter différents extraits et observer les réactions générées chez les sujets.

Il notera par exemple une libération d'adrénaline en cas de peur, de rage, de souffrance ou encore d'asphyxie. Ce même neurotransmetteur sera retrouvé lors d'une stimulation artificielle du nerf splanchnique (24).

D'autres tests seront effectués et cibleront le système nerveux sympathique. Ainsi, suite à une stimulation de ce dernier, Cannon observera les modifications suivantes chez ses sujets :

- une augmentation du rythme cardiaque,
- une contraction des vaisseaux sanguins,
- une dilatation des bronchioles pulmonaires,
- une augmentation de la glycémie,
- une inhibition de l'activité gastro-intestinale,
- une hypersudation,
- une dilatation des pupilles.

Ces mêmes effets seront retrouvés lorsque les sujets sont exposés à des situations générant de la frayeur ou encore à des modifications importantes de températures (25).

Les caractéristiques du modèle de Cannon commençaient donc à se préciser.

Pour aller plus loin dans ses hypothèses, le chercheur réalisera des sympathectomies totales chez des chats. Les animaux restaient en vie mais faisaient cependant preuve d'apathie, d'absence totale d'agressivité et leur réaction de défense face à des agressions comme un changement de température ou une hypoxie était mauvaise voire inexistante (26).

1.3.1.3 La réaction de « *fight or flight* »

Par conséquent, selon ce modèle, lorsqu'un animal est confronté à une menace, il y a une réaction de stress qui va générer soit un combat, soit la fuite. On parle alors de « *fight or flight* ».

Selon Cannon, il y a dans ce mécanisme une implication du système nerveux autonome ainsi que de la glande surrénale (qui libère l'adrénaline) afin de mobiliser les fonctions de l'organisme pour faire face à une menace. Il parlera alors de « système sympatho-adréal ».

Le stress est donc vu comme « une réponse adaptative à un stresser permettant de surmonter cette épreuve » (26) (27).

1.3.2 Le modèle de Hans Selye

Comme cela a été évoqué précédemment, le Docteur Selye peut être considéré comme le père de la découverte du concept de stress tel qu'on le connaît aujourd'hui.

Ses différentes expériences l'ont ainsi conduit à prendre conscience de l'existence de réactions identiques chez ses rats malgré des expositions à des stressers différents.

1.3.2.1 Caractérisation du stress

Au cours de l'élaboration de son modèle, il évoquera les principaux aspects du stress de la manière suivante :

Tous les événements de la vie peuvent générer du stress. Que ce soient des agents physiques, chimiques ou psychologiques ayant un impact direct ou indirect sur l'individu, ces derniers peuvent déclencher cette réaction de stress.

- Le stress n'est pas forcément mauvais. Mais s'il est excessif ou non nécessaire, il faut tenter de l'éviter le plus possible. L'être humain a fait preuve au cours de l'histoire de capacités d'adaptation majeures. Mais celles-ci ont un coût pour l'organisme. Il faut donc que la balance bénéfices-risques de la mise en place d'une stratégie d'adaptation soit bénéfique pour une survie sur le long terme.
- Le stresser est un stimulus qui va générer un besoin d'adaptation. Le stress sera la réponse à ce stimulus.

- La réaction non spécifique du corps à un agent nocif est aussi efficace que la réaction spécifique de ce dernier. En effet, les mêmes voies d'adaptation non spécifiques peuvent être mobilisées de nombreuses fois par jour pour des stressseurs différents. Seulement, les individus ne sont pas forcément conscients que ces mécanismes d'adaptation se mettent en place pour leur permettre de faire face au stress quotidien. Il faut souvent attendre qu'une pathologie se manifeste pour qu'il y ait une prise de conscience.
- Le stress peut être surveillé par plusieurs paramètres. Les plus fiables étant la sécrétion d'ACTH, de corticoïdes mais aussi de catécholamines.
- Bien qu'étant les principales voies d'adaptation non spécifiques, la sécrétion des composés énoncés précédemment ne peut pas être la seule preuve assimilable à une situation de stress. Cela résulte de procédés plus complexes.
- L'élimination de l'agent de stress supprime le stress. Étant donné que la réaction de stress est provoquée par le stressseur, la suppression de ce dernier permet de faciliter le traitement du stress chez l'individu (28).

1.3.2.2 Les trois phases du Syndrome Général d'Adaptation (SGA)

Ceci a donc permis au chercheur de développer le modèle du « syndrome général d'adaptation » ou « syndrome biologique du stress ».

Le schéma suivant (Figure 1) permet d'expliquer le raisonnement sur lequel repose ce modèle.

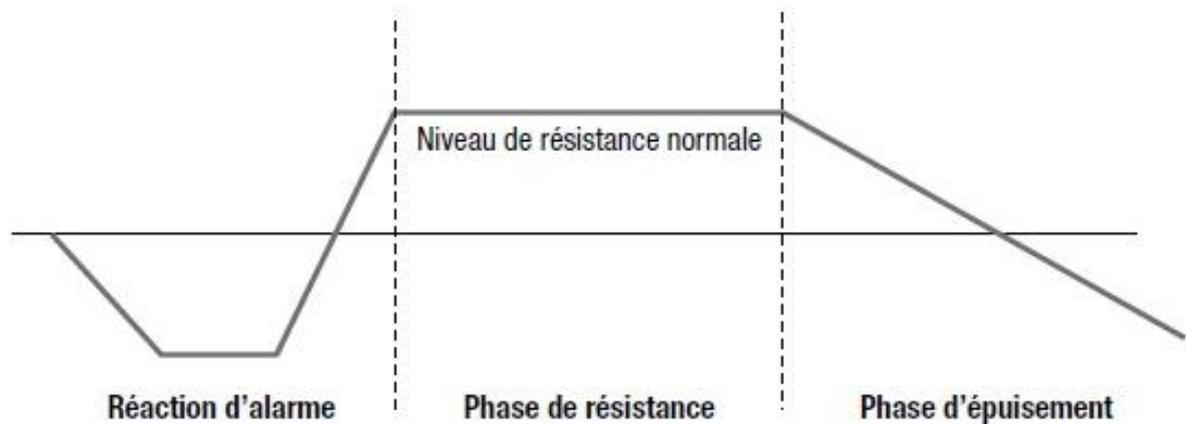


Figure 1 : Les trois stades du Syndrome Général d'Adaptation de Selye (26).

Ce syndrome général d'adaptation se décompose en trois phases :

- ➔ La réaction d'alarme : elle correspond à l'étape initiale au cours de laquelle le corps est exposé au stress. On va noter à ce moment la mise en place d'une réponse de l'organisme par le biais d'adaptations physiologiques. Les principales étant notamment une hypertrophie de la glande corticosurrénale ou encore une atrophie des organes lymphatiques.
- ➔ La phase de résistance : c'est une période importante. Elle est en effet définie comme la « survie » à la phase précédente. Sa durée va dépendre des capacités de l'individu à s'adapter au stress auquel il est soumis.
- ➔ La phase d'épuisement : elle correspond à l'exposition au stress de manière répétée et/ou persistante. Les capacités d'adaptation de l'organisme sont dépassées, et des complications vont progressivement survenir (29).

Les éléments de ce modèle sont intéressants car ils permettent d'apporter un début de définition du stress. Ainsi, dans le langage commun, on aura tendance à associer le mot stress à l'anxiété, à la nervosité. Nous commençons ici à percevoir que l'état de stress n'est pas une fin en soi mais plutôt une période de transition pouvant soit évoluer favorablement soit conduire à des complications somatiques comme l'anxiété, la dépression ou encore les troubles de l'humeur.

Ainsi, en 1950 le Docteur Selye définira le stress comme étant « les conditions de réaction de l'organisme face à un stressueur ».

Ceci permet donc de voir le stress comme une cascade de réactions physiopathologiques face à des stressueurs responsables de cet état. On voit de plus ici que le chercheur va considérer le stress sur le long terme qui va mettre à l'épreuve les capacités d'un individu.

1.3.2.3 Eustress et Distress

En 1974, le Docteur Selye ayant poursuivi ses travaux, il évoquera les concepts de bon et mauvais stress.

- Le bon stress, ou « eustress » est caractérisé par une réponse de l'organisme à un stressueur considérée comme constructive, positive. C'est un mécanisme d'adaptation qui va permettre à un individu de préserver sa santé.
- Le mauvais stress ou « distress » est au contraire considéré comme négatif, destructeur. Il est inutile et n'apporte aucun bénéfice. Le but est donc de l'éviter (30).

1.3.2.4 Les comportements de survie des individus

Ainsi, il y a selon Hans Selye deux attitudes que l'individu pourra adopter pour pouvoir « survivre » :

- La voie catatoxique : elle correspond à la notion de lutte. On voit ici une inspiration des travaux de W.B. Cannon.
- La voie syntoxique : elle correspond à la notion d'adaptation. Plutôt que de combattre le stressueur, l'individu va mettre en place des stratégies d'adaptation pour faire face à la situation (31).

1.3.3 Résumé des différences principales entre les modèles de Selye et de Cannon

Pour terminer, afin de mieux comprendre les différences entre les deux premiers modèles de stress évoqués, il est intéressant de s'attarder sur la Figure 2 et le Tableau 1 présentés ci-dessous :

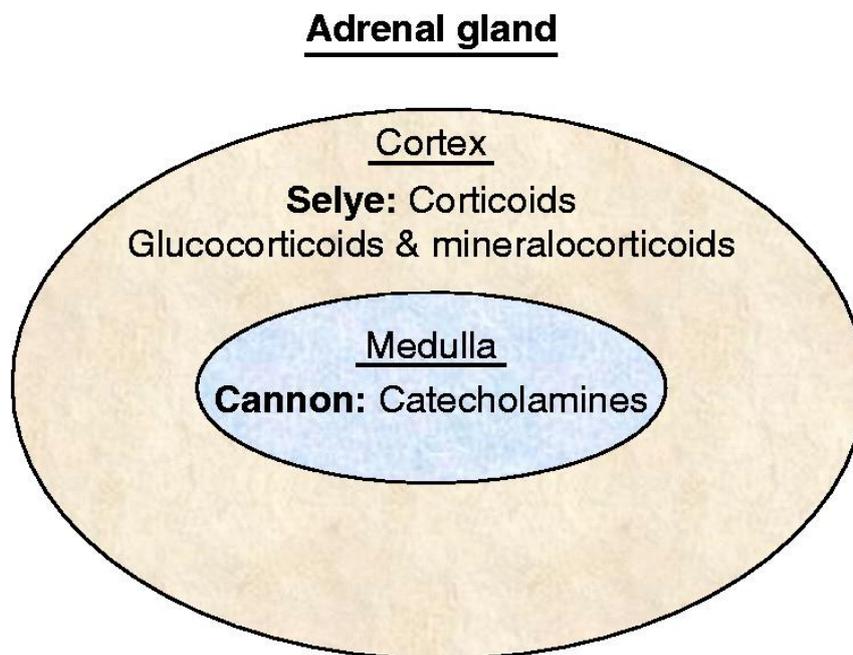


Figure 2 : Illustration du modèle de Selye basé sur la libération des glucocorticoïdes par la corticosurrénale versus le modèle de Cannon basé sur la libération des catécholamines par la médullosurrénale (32).

Variable	Cannon	Selye
Underlying motivation	Basic science—mechanisms of homeostasis	Clinical medicine—mechanisms of human disease
Key concepts developed	Homeostasis Fight-or-flight Cannon-Bard theory of emotions	General adaptation syndrome Disease of adaptation Stress concept
Focus of research	Adrenal medulla (epinephrine)	Adrenal cortex (cortisol)
Time scale of experiments	Acute responses to stress	Chronic responses to stress

Tableau 1 : Résumé des différences majeures entre les modèles de H. Selye et W.B. Cannon (23).

1.3.4 Le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman

Ce modèle est élaboré dans un contexte de développement de la psychologie de la santé en 1985 aux États-Unis. Cette discipline a pour objectif d'apporter une dimension psychologique à la maladie en y intégrant des facteurs psychosociaux notamment (33).

1.3.4.1 Le stress : une transaction entre un individu et son environnement

Dans ce modèle, Richard Lazarus et Susan Folkman, deux psychologues américains des années 1970 ajoutent une dimension psychologique et cognitive au stress.

En effet, nous avons vu avec les modèles précédents que le stress est considéré comme une réaction principalement physiologique suite à une exposition à un stressor.

Ainsi, on ne voit dans ces concepts qu'une intervention passive de la part de l'individu face à une menace extérieure.

Les psychologues vont alors émettre l'idée selon laquelle il existe une « transaction » entre le sujet et son environnement (34). Ainsi, l'individu va analyser l'évènement dans un premier

temps puis va réaliser une estimation de ses capacités à faire face à cette situation. Cette notion vient alors compléter la réaction dite « autonome » de l'organisme.

Lazarus et Folkman vont donc introduire le terme « *coping* » dans leur modèle. Ceci repose sur le principe selon lequel un individu pourra faire face (*to cope*) ou non lorsqu'il est exposé à un stressueur (35).

Ainsi, on parlera de stress uniquement lorsque la personne ne pourra pas faire face à la situation extérieure à laquelle elle est exposée.

Le schéma suivant (Figure 3) explique ce modèle de manière claire.

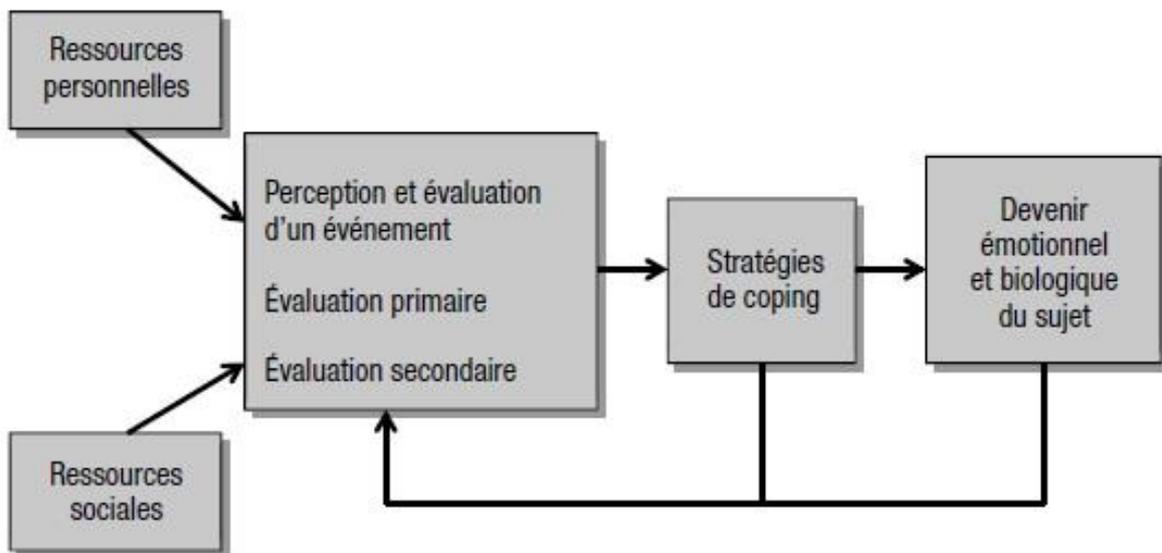


Figure 3 : Le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman (26).

Tout comme pour le modèle du syndrome général d'adaptation, le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman fonctionne en trois phases : l'évaluation primaire, l'évaluation secondaire et enfin la réévaluation de la situation suite à la mise en place de stratégies d'adaptation.

1.3.4.2 L'évaluation primaire de la transaction

Le sujet analyse son environnement et détermine la nature de la transaction qui peut avoir potentiellement lieu. Trois cas de figures sont alors possibles durant cette phase d'évaluation primaire.

- L'analyse peut tout d'abord être non pertinente, c'est-à-dire que le sujet estimera que la transaction avec son environnement ne lui apportera rien, que ce soit positif ou négatif. La situation n'est donc pas considérée comme dangereuse. En revanche, l'individu n'apportera plus d'intérêt à ce genre d'événement à l'avenir car il n'y a aucun bénéfice à en tirer.
- La transaction peut ensuite être considérée comme étant bénigne-positive. L'évènement est dans ce cas perçu comme pouvant apporter un bénéfice à la santé de l'individu. L'échange avec l'environnement est donc positif et apportera un sentiment de bonne humeur au sujet.
- La transaction est considérée comme stressante lorsqu'une perte ou préjudice est possible.
En effet, le sujet va percevoir l'évènement comme potentiellement délétère pour sa santé. Il y a deux composantes à prendre en compte dans ce cas de figure.
On retrouve la menace en elle-même qui va générer un stress mais l'individu va aussi anticiper les potentielles conséquences de cet évènement, renforçant ainsi ce stress ressenti.

Pour mieux comprendre cette idée, on peut prendre l'exemple d'une personne qui doit se faire amputer d'un membre.

La situation en elle-même est stressante car la perte d'un bras ou d'une jambe est vécue de manière négative. La composante anticipatoire dans ce cas va correspondre à la peur concernant les conséquences de cette amputation. Ainsi, au niveau social, l'inquiétude vis-à-vis du regard des autres peut être évoquée. Au niveau professionnel, la personne pourra aussi avoir peur de perdre son travail en fonction du métier réalisé (un artisan par exemple). Il y aura d'autres sources d'inquiétude en fonction de l'individu.

Par conséquent, les sentiments ressentis vont être définis par la perception du type de transaction du sujet avec son environnement (26).

Cette approche est multifactorielle. En effet, dans les modèles de Cannon et Selye, la réaction de stress ne fait intervenir qu'un processus biochimique à savoir une libération d'adrénaline et de glucocorticoïdes. Lazarus et Folkman intègrent à cette idée la notion de perception de la situation. Est-ce un facteur de stress déjà rencontré ? Est-il possible d'y exercer un contrôle ? Quelles sont les perspectives d'évolution ?

On va donc retrouver une forte dimension affective dans ce modèle.

La situation stressante va passer par différentes étapes d'analyse que l'on peut résumer grâce au schéma suivant (Figure 4) :

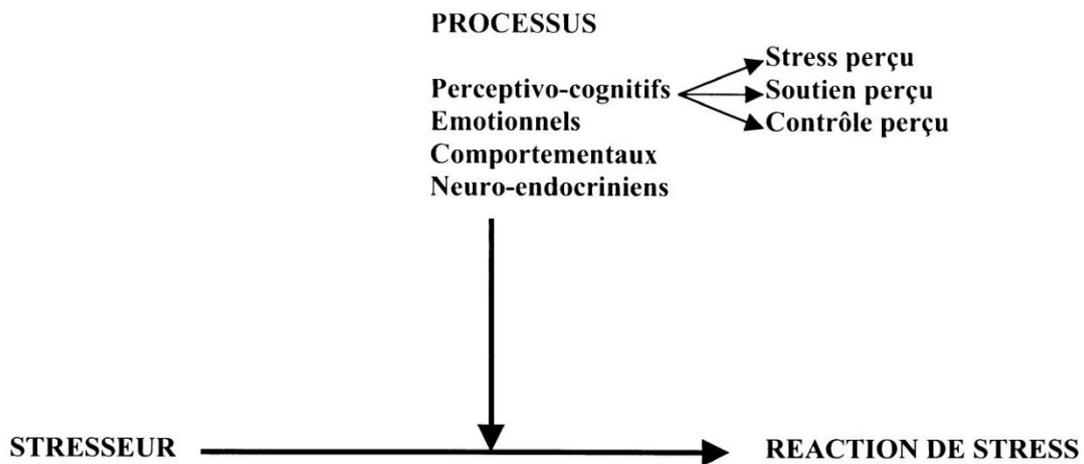


Figure 4 : Les « filtres » permettant à un individu d'analyser une situation potentiellement stressante (36).

1.3.4.3 L'évaluation secondaire de la transaction

Elle n'interviendra que si le sujet analyse la transaction comme étant délétère pour sa santé physique et/ou mentale.

Il va alors mettre en place des « stratégies de coping ». Ces dernières vont avoir pour objectif de s'adapter à la menace perçue. Le « *coping* » est défini par Lazarus et Folkman comme « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu » (37).

Pour se faire, il y a deux axes sur lesquels l'individu va pouvoir agir. Tout d'abord, il pourra tenter de réduire la menace en elle-même ou il pourra tenter de diminuer la force de l'émotion que va générer la situation (35).

Ces stratégies d'adaptation vont fortement dépendre de « l'estime de soi », qui correspond à la valeur qu'une personne se donne à elle-même. Elle englobera les compétences globales que pense posséder l'individu mais aussi le niveau de valeur sociale qu'il s'attribue.

La Figure 5 permet de dresser une liste non exhaustive des domaines dans lesquels l'estime de soi a une forte importance.

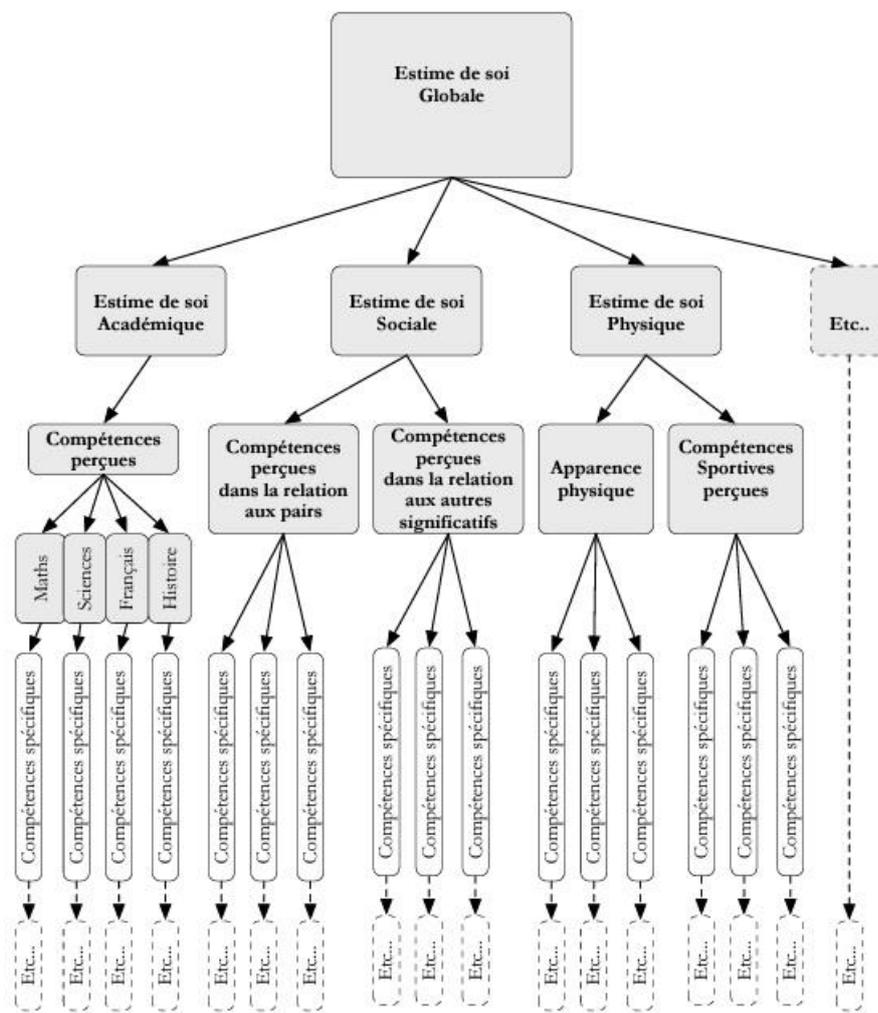


Figure 5 : Les différents niveaux d'estime de soi, permettant à un sujet d'évaluer sa capacité à faire face à une situation stressante (38).

1.3.4.4 Réévaluation de la situation

Pour finir, le sujet réalisera une réévaluation de la situation qui sera dépendante de l'apparition d'informations complémentaires, d'une évolution de sa réaction, de ses émotions.

Si l'on reprend notre exemple précédent, si l'individu ayant subi une amputation a pu conserver son travail et a appris à accepter le regard des autres, il va alors réévaluer sa situation qu'il jugera moins stressante. Au contraire, s'il n'a pas réussi à surmonter ces épreuves, d'autres stratégies de coping seront alors mises en place.

1.3.4.5 Intérêt de ce modèle

Ce modèle est très intéressant car il met en exergue le principe selon lequel les individus s'adaptent en permanence aux éléments externes survenant dans leur vie afin de conserver un contrôle sur leur santé.

Cette adaptabilité repose donc sur un socle psychologique puisque la stratégie de coping mise en place par chaque individu va dépendre de l'interprétation de l'événement en lui-même et de l'estimation de ses propres capacités à le surmonter. La stratégie de coping va donc consister, via des processus biopsychologiques, à réduire l'activation de la cortico et de la médullosurrénale et donc à une réduction de la synthèse de catécholamines et de glucocorticoïdes qui engendrent un état de stress (36).

Pour conclure leur expérience, Lazarus et Folkman définissent en 1984 le stress psychologique comme « une relation particulière entre la personne et l'environnement qui est évaluée par la personne comme astreignante ou excédant ses ressources et menaçant son bien-être » (26).

Ces trois modèles doivent être appréhendés comme étant complémentaires entre eux. On s'aperçoit par conséquent que le stress est un processus multifactoriel faisant intervenir des composantes physiologiques, affectives, cognitives et comportementales.

1.4 Sémantique et épidémiologie

1.4.1 Définition du stress

Pour la suite de ce travail, il est très important d'apporter une définition la plus précise possible de ce qu'est réellement le stress.

En effet, ce terme est utilisé quotidiennement mais souvent à tort.

L'OMS définit le stress de la manière suivante :

« Le stress apparaît chez une personne dont les ressources et stratégies de gestion personnelles sont dépassées par les exigences qui lui sont posées » (39).

On voit donc ici que cette notion est clairement dépendante des capacités de chaque individu.

Une autre définition, issue du dictionnaire le Larousse cette fois-ci, conceptualise le stress comme « un état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque » (40).

Ainsi, nous comprenons que le stress est une réaction du corps lorsque ce dernier est soumis à une menace extérieure.

1.4.1.1 Histoire du mot « stress »

La définition du mot stress est très ambiguë et peut faire référence à de nombreux concepts : un état mental ou physique, une crise dans la vie d'un individu, une force appliquée en ingénierie notamment.

Le terme « stress » vient du latin « *stringere* » qui signifie lier ou serrer, étreindre, resserrer, blesser, offenser.

En France, ce mot est à l'origine des termes « étreindre, entourer avec le corps, avec les membres, en serrant étroitement ». Ceci renvoie à des notions positives. Seulement, la sémantique de ce mot lui attribue aussi une idée d'angoisse, d'anxiété, d'oppression. On peut en effet étouffer quelqu'un en le serrant fortement contre soi.

Stringere va donc aussi correspondre à un sentiment d'abandon, de solitude, de souffrance que l'on pourra ressentir dans certaines situations. Ceci amènera donc directement à la notion de détresse.

En France, le terme « stress » n'apparaîtra qu'à partir du 20^{ième} siècle.

Il a été en revanche employé en Angleterre dès le 17^{ième} siècle pour définir la souffrance, la privation, les épreuves, les ennuis.

Il faut donc comprendre que le stress était déjà utilisé dans le but de résumer des conditions adverses et difficiles en un mot unique.

Cependant, à partir du 18^{ième} siècle, il prend un sens nouveau. Considéré dans un premier temps sur un aspect uniquement émotionnel centré sur un individu, le stress est devenu un effecteur, notamment dans le domaine de la métallurgie. On employait ce terme pour définir une force, une pression ou encore une charge produisant une tension. Accompagné du mot « *strain* », il désignait alors une surtension entraînant la déformation ou la rupture du métal.

Ainsi, le stress devient un élément qui peut déformer les objets, mais aussi les êtres vivants, leur faisant atteindre un point de rupture psychosomatique en cas de situation stressante excessive (41).

L'idée d'un lien entre un individu et son environnement est donc déjà omniprésente en employant ce terme. Un individu pourra parler par exemple de stress s'il est sous pression ou s'il a une charge de travail le conduisant à un point de rupture.

La compréhension moderne du stress, qui le considère comme une combinaison de forces externes et de réponses internes, n'apparaît qu'au 19^{ième} siècle. Ce concept est introduit par William Shaw Mason, un statisticien irlandais qui avait pu observer le décès de nombreuses jeunes femmes à causes des chaleurs violentes dues au dur labeur dans les champs. Ce modèle combinait déjà des pressions environnementales toxiques et une réponse physiologique pathologique. Il a été repris plus tard par Hans Selye (42).

1.4.1.2 Le stress, une notion polyvalente

Le mot « stress » regroupe donc plusieurs notions. Il pourra être vu comme l'entité qui provoque la réaction, la réaction elle-même ou encore la conséquence de cette réaction (43).

C'est un terme avec une connotation plutôt négative. Cependant, il est primordial de souligner que sans stress, notre organisme ne pourrait pas s'adapter et survivre aux menaces extérieures. Au cours de l'histoire, le stress a fortement participé à la sauvegarde de l'espèce humaine en générant des actions protectrices et adaptatives pour pallier aux changements et aux dangers d'un environnement en constante évolution (44).

Le stress est considéré comme la façon dont le cerveau et le corps vont réagir à toute demande. Tout type de défi généré par la vie quotidienne (le travail, des examens scolaires, un évènement traumatique, un changement de vie important) peut être stressant.

Il faut savoir que tout individu est confronté à du stress au cours de son existence. Ceci peut générer des risques pour la santé mentale ou physique de la personne.

Cependant, il y a de nombreuses variations interindividuelles. Ainsi, certains individus seront plus résistants et se remettront plus rapidement d'évènements stressants que d'autres.

Les stressseurs ou facteurs de stress peuvent être ponctuels ou se répéter sur la durée.

Quelques exemples peuvent être évoqués pour mieux comprendre cette idée de stress :

- le stress de routine lié au travail, à l'école, à la famille.
- le stress provoqué par un changement négatif soudain (perte d'un emploi, divorce),
- le stress traumatique qui va survenir suite à un évènement grave comme un accident, une guerre, une catastrophe naturelle, une épidémie.

En revanche, le stress n'est pas toujours négatif et n'impacte pas forcément la santé des individus.

Il trouve son utilité lorsque l'on fait face à une menace et que l'on doit se défendre ou fuir. Le corps va donc augmenter le rythme cardiaque, respiratoire, la tension musculaire et l'activité cérébrale. Toutes ces modifications ne seraient pas possibles sans la présence de stressseurs et l'organisme se retrouverait alors sans défense face à une potentielle menace.

Ce stress peut dans les situations quotidiennes motiver les gens lorsqu'ils passent un test ou un entretien par exemple. On parlera alors de stress positif (45).

Le stress chronique sera en revanche toujours destructeur pour l'organisme. Ce dernier ne reçoit dans ce cas jamais de signal clair conduisant à un retour à la normale. Cette stimulation prolongée va alors créer une pression permanente sur le corps et ses fonctions et aura un impact significatif sur les fonctions cardiaques, immunitaires, digestives mais aussi sur le sommeil et la reproduction.

Ainsi, si ce stress n'est pas identifié à temps, il peut conduire à de nombreuses pathologies telles que les maladies cardiaques, le diabète ou encore des maladies mentales.

Au niveau professionnel on parlera de « *Burn Out* » dans le cas où le stress subi au travail devient prolongé et dépasse les capacités d'adaptation de l'individu (46).

Cette notion de stress ayant eu différentes significations au cours de l'histoire et étant encore employée à tort, sa définition reste complexe mais fondamentale afin de prévenir des pathologies plus importantes.

1.4.2 Analyses statistiques dans un contexte de Covid-19

1.4.2.1 Introduction

Comme nous avons pu le voir précédemment, le stress est une notion qui a suscité un grand intérêt au cours du 20^{ième} siècle.

Au vu de la situation actuelle de crise sanitaire mondiale avec l'épidémie de COVID, il semble intéressant à présent de placer cette notion dans un contexte plus moderne.

Avant toute chose, il faut savoir que le stress est une variable difficilement quantifiable et analysable statistiquement parlant. Ayant apporté une définition précise du stress dans un premier temps, nous savons à présent qu'elle correspond à une situation transitoire menant soit à une situation pathologique soit à une adaptation permettant de retrouver un équilibre normal.

Par conséquent, les études sur lesquelles nous allons nous appuyer vont plutôt concerner les conséquences d'un stress important et chronique. Ainsi, des pathologies comme la dépression ou encore l'anxiété étant plus facilement analysables, nous serons en mesure de nous faire une idée de l'omniprésence du stress dans certaines tranches de la population.

1.4.2.2 Hausse des syndromes dépressifs en 2020 d'après une étude du DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques)

Cette étude récente a montré que suite au confinement du printemps 2020, une hausse des syndromes dépressifs significative a été observée, en particulier chez les jeunes adultes. La Figure 6 permet d'avoir une vue d'ensemble sur la prévalence des syndromes dépressifs selon les classes d'âges.

Ainsi, en mai 2020, 13,5 % des individus âgés de 15 ans et plus présentaient un syndrome dépressif, ce qui correspond à une augmentation de 2,5 points par rapport à 2019.

Cette progression est particulièrement marquée dans la catégorie des 15-24 ans puisque l'on a enregistré un taux de syndromes dépressifs de 22% en 2020 contre 10,1% en 2019.

Une hausse significative a été observée chez les femmes : 15,8% en 2020 contre 12,5% en 2019.

Les principaux facteurs évoqués ont été la dégradation de leur situation financière, l'isolement lié au confinement et la peur de voir apparaître des symptômes liés au COVID (47).

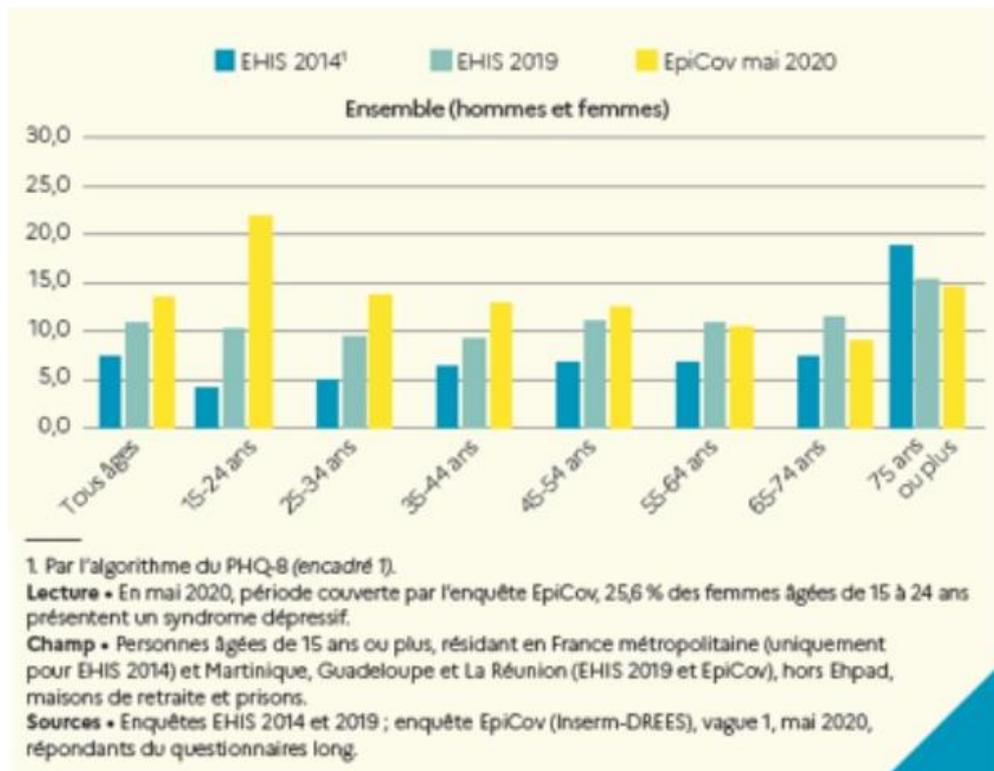


Figure 6 : Prévalence des syndromes dépressifs par classe d'âge en 2014, 2019 et 2020 (48).

1.4.2.3 Étude sur l'impact de la crise sanitaire de la Covid-19 sur la santé mentale des étudiants à Rennes

Une autre enquête portant cette fois-ci sur l'état de santé mentale d'étudiants de la ville de Rennes lors du 2^{ème} confinement en novembre 2020 présente des résultats intéressants. En effet, des signes de détresse psychologique ont été retrouvés chez 60,3% des étudiants interrogés. De plus, des symptômes de dépression ont été retrouvés chez un étudiant sur cinq. Des signes d'anxiété ont été retrouvés chez 37,7% d'entre eux et plus de 50% de ces étudiants présentaient des signes de solitude. Cette étude a elle aussi démontré que les femmes étaient plus à risque que les hommes de développer une détresse psychologique (49).

1.4.2.4 Étude de l'Ipsos sur la santé mentale des 18-24 ans

Enfin, une étude réalisée par l'Ipsos sur 404 jeunes entre 18 et 24 ans vient confirmer les deux précédentes.

Ainsi, d'après cette dernière, 32% des individus interrogés estimaient avoir un problème de santé mentale contre 21% dans la population générale.

Deux personnes interrogées sur trois estimaient que la crise sanitaire avait des conséquences négatives sur leur santé mentale.

Parmi ces individus, 69% déclaraient souffrir de nervosité et d'anxiété, 67% d'irritabilité, et 65% avait des difficultés à se détendre.

De plus, trois jeunes sur cinq ont indiqué souffrir de troubles anxieux généralisés.

Comme nous avons pu le noter précédemment, les femmes sont les plus concernées. En effet, 69% d'entre elles sont concernées par ce problème d'anxiété.

Pour finir, sur cet échantillon de personnes, 77% ont déclaré se sentir en manque d'énergie, 70% souffrent de troubles du sommeil et 69% ressentent un sentiment de tristesse, de dépression.

Cette étude conclut son analyse en notant la problématique du manque d'information auprès de ces jeunes concernant les problèmes mentaux. En effet, seulement un individu interrogé sur quatre a répondu qu'il savait à qui il pouvait s'adresser pour se soigner (50).

Par conséquent, le pharmacien étant souvent en première ligne, ce dernier doit être en mesure d'identifier une situation de stress chez ses patients afin d'éviter au maximum que cette problématique devienne chronique et génère des pathologies plus importantes.

Enfin, le Dr Herbert Benson du Mind/Body Medical Institute de l'Université d'Harvard estime qu'environ 80% des consultations médicales seraient liées de manière directe ou indirecte au stress.

Selon l'American Institute of Stress, ce serait entre 60% et 80% des accidents de travail qui seraient liés à des situations stressantes (43).

2 État de stress

2.1 Rappels anatomiques et fonctionnels

L'étude de l'histoire de la découverte du stress nous a donc permis d'identifier le rôle central que joue le cerveau dans ce mécanisme. Il semble donc pertinent à présent de se focaliser sur la physiologie du stress ainsi que sur les nombreux éléments qui permettent à l'organisme de faire face à des conditions adverses.

2.1.1 Le cerveau

2.1.1.1 Généralités

Le cerveau est le chef d'orchestre du fonctionnement de l'organisme. C'est un organe extrêmement complexe et unique qui compte environ 100 milliards de cellules nerveuses organisées en réseaux. Le cerveau d'un adulte pèse environ 1,4 kg (51).

Il nous octroie notamment notre conscience, nos pensées et nous permet aussi d'apprendre.

Il est constitué de deux hémisphères avec des circonvolutions qui délimitent des zones bien définies : le lobe frontal, pariétal, occipital et temporal (52).

Le cerveau est protégé par les méninges qui comprennent la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est produit par les ventricules et circule dans les méninges en offrant un amortissement des chocs au cerveau. Le dernier niveau de protection du cerveau est la boîte crânienne, une structure osseuse dure. (53)

On retrouve au niveau des deux hémisphères une couche périphérique nommée cortex cérébral, composée de substance grise. Cette dernière est composée de corps cellulaires et de dendrites des neurones. Sous le cortex, on retrouvera principalement la substance blanche composée des fibres nerveuses avec leur gaine de myéline (52).

2.1.1.2 Les structures cérébrales notables

L'étude du développement du cerveau de la naissance à l'âge adulte permet de diviser l'encéphale en plusieurs parties qui sont schématisées dans la Figure 7 :

- Le télencéphale : constitué des deux hémisphères cérébraux, il est à l'origine des fonctions mentales supérieures. Il comprend le cortex cérébral, richement vascularisé et innervé.
- Le diencéphale : il est composé notamment du thalamus qui gère les informations d'ordre sensoriel et les fonctions liées à la motivation. L'hypothalamus fait aussi partie du diencéphale et fait le lien avec le système endocrinien.
- Le mésencéphale : il est constitué par les pédoncules cérébraux et les tubercules quadrijumeaux et participe au traitement de certaines données visuelles et auditives.
- Le métencéphale : il comprend le cervelet et est situé sur la partie dorsale de l'encéphale.
- Le myélocéphale : on y retrouve le bulbe rachidien. Il assure les fonctions vitales comme la respiration et le fonctionnement cardiaque (54).

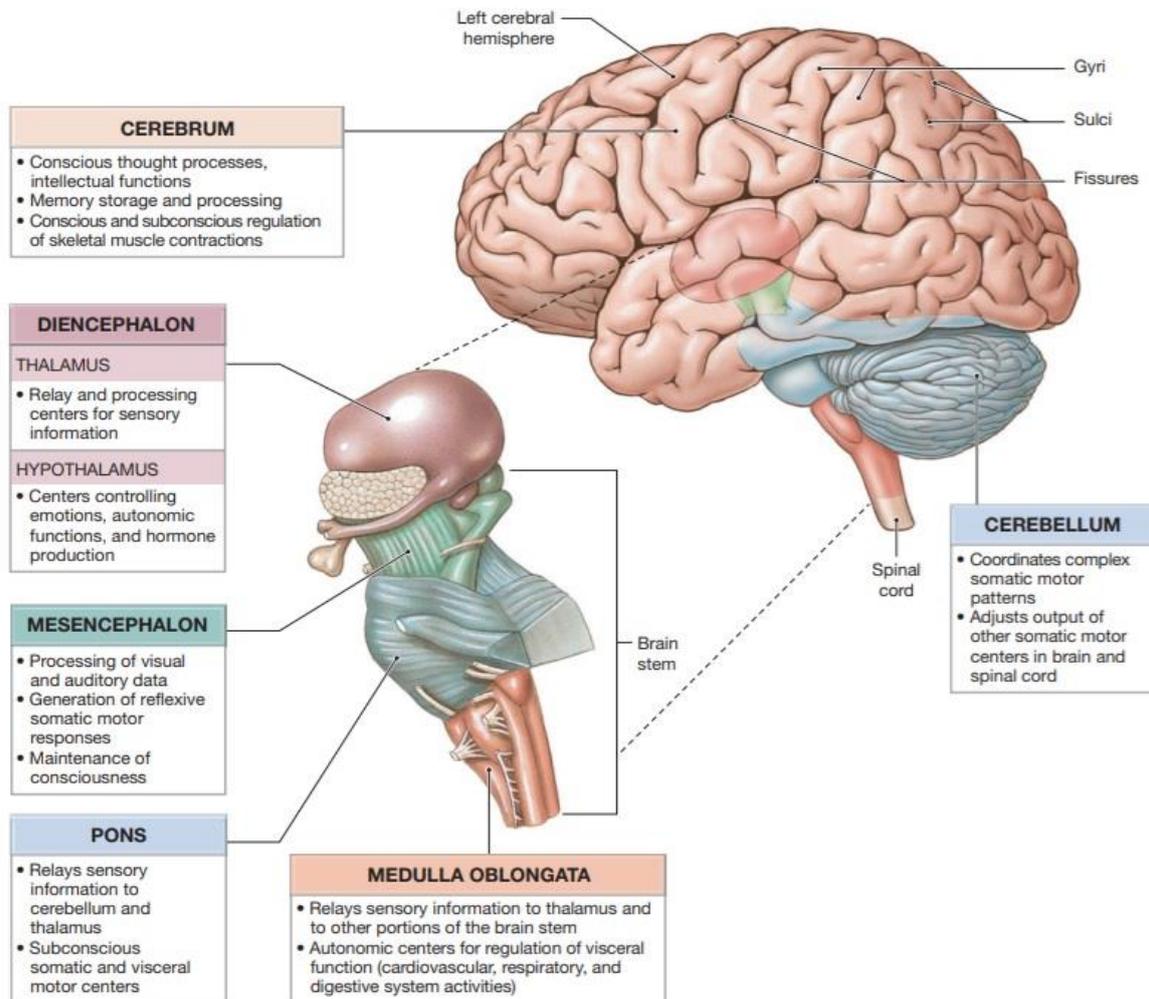


Figure 7 : Coupe sagittale de l'encéphale indiquant les principales structures d'intérêt (55).

2.1.1.3 Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal localisé sur la partie antérieure du cortex cérébral est le siège de nombreuses fonctions cognitives supérieures. Il est subdivisé en trois parties principales : la zone latérale (comprenant l'aire de Broca impliquée dans l'expression verbale du langage), la zone médiale et la zone orbitofrontale (classée comme cortex limbique ou paralimbique). C'est une structure qui possède de nombreuses interactions avec d'autres zones cérébrales notamment l'amygdale, l'hypothalamus, le mésencéphale ou encore les autres aires du cerveau. Le cortex préfrontal joue un rôle majeur dans les fonctions exécutives, l'encodage et la récupération de la mémoire, l'intelligence, le langage ainsi que la recherche visuelle et la construction du regard (56).

2.1.1.4 Le thalamus et le tronc cérébral

Le thalamus est une structure centrale du cerveau divisée en deux parties chacune présente dans un hémisphère et reliées par l'adhésion interthalamique.

Le thalamus, composé de plusieurs noyaux, est en lien avec le cortex cérébral par le biais des radiations thalamiques. Chaque radiation est reliée à une zone bien précise du cortex correspondant à une fonction motrice particulière (57).

Le thalamus a un rôle de relais pour les voies sensorielles et motrices. Il a aussi une fonction modulatrice notamment lorsque le cortex cérébral est activé en cas de situation menaçante (58). Il est considéré comme un centre de triage de l'information en déterminant quelle information sera transmise aux régions corticales supérieures. C'est une structure cérébrale qui contribue aux processus cognitifs comme l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire (59).

Le thalamus est un élément majeur pour la cognition, en particulier spatiale ainsi que pour la planification des mouvements. Il participe aussi à l'évaluation « risque-récompense » d'une situation. Il va donc permettre à un individu de déterminer si une situation à laquelle il est confronté est agréable ou désagréable et si elle peut lui apporter un éventuel bénéfice. Le thalamus va aussi « entraîner » le cortex cérébral à traiter automatiquement des situations de routine déjà catégorisées comme étant menaçantes ou non (60).

Le tronc cérébral est localisé entre le cerveau et la moelle épinière en dessous du thalamus. C'est un lieu de passage des fibres nerveuses motrices et sensitives. C'est aussi le lieu de naissance de quasiment tous les nerfs crâniens. Il est divisé en 3 parties : le bulbe rachidien, le pont et les pédoncules cérébraux. On retrouve de nombreux noyaux dont le locus cœruleus qui possède de nombreuses projections noradrénergiques avec une multitude de structures cérébrales (amygdale, cortex préfrontal). Le tronc cérébral est composé à la fois de substance blanche et de substance grise. Il contient notamment les centres de régulation des fonctions vitales comme le rythme cardiaque, la respiration, les réflexes primaires (52,61).

2.1.1.5 L'hypothalamus et l'hypophyse

La Figure 8 permet de localiser la position de l'hypothalamus et de l'hypophyse au niveau cérébral, qui sont deux structures ayant un rôle majeur dans le fonctionnement de l'organisme. L'hypothalamus est l'une des plus anciennes et des plus petites parties du cerveau. Cette zone du cerveau contient des circuits neuronaux qui contrôlent les fonctions vitales de base comme le métabolisme énergétique, l'alimentation et la digestion, la thermorégulation, le sommeil, la réponse au stress, la gestion des émotions et la reproduction (62). On retrouve des connexions entre l'hypothalamus et de nombreuses autres structures comme le mésencéphale, le thalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le bulbe olfactif, la rétine ou encore le cortex cérébral (63). L'hypothalamus va aussi être responsable de la production d'hormones qui vont avoir pour rôle de stimuler l'hypophyse. On retrouve notamment la corticolibérine qui entraîne la libération de corticotrophine (ou corticostimuline)(64), la thyrolibérine qui provoque la production et la sécrétion de la thyrotrophine (ou thyrostimuline)(65), la gonadolibérine (ou GnRH) entraîne la libération des gonadotrophines hypophysaires (66). Enfin, l'hypothalamus est responsable de manière partielle de la production de la dopamine, un neurotransmetteur régulateur de la sensation de plaisir (67). Il fait partie du système limbique, qui sera détaillé ultérieurement.

L'hypophyse (ou glande pituitaire) est située juste en dessous de l'hypothalamus avec lequel elle communique via une tige constituée de vaisseaux sanguins et de prolongations de fibres nerveuses. L'hypophyse est contrôlée par l'hypothalamus qui module la production d'hormones hypophysaires par le biais d'un rétrocontrôle exercé par le taux d'hormones hypophysaires. Elle est composée de deux parties : le lobe antérieur et le lobe postérieur. L'hypophyse est une glande responsable de la production de nombreuses hormones ayant des rôles majeurs sur de nombreux organes. L'antéhypophyse produit et sécrète 6 hormones principales qui vont agir sur d'autres glandes endocrines ou sur des organes. On retrouve notamment la corticostimuline (ACTH) qui stimule le cortex surrénalien, la thyrostimuline ou TSH qui stimule la thyroïde, l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et lutéo-stimulante (LH) ou gonadotrophines qui agissent sur les ovaires et follicules ovariens chez la femme. Chez l'homme, l'hypophyse est responsable de la sécrétion de l'hormone gonadotrope LH qui agit sur les testicules, ce qui stimule la sécrétion de testostérone et d'œstrogènes. L'hypophyse est aussi responsable de la sécrétion de l'hormone de croissance qui va notamment avoir un impact sur le développement musculaire et osseux chez un individu ainsi que sur son métabolisme glucidique, lipidique et protéique. L'hypophyse est aussi responsable de la sécrétion de la prolactine qui va agir sur les glandes mammaires en stimulant la production de lait.

Le lobe postérieur de l'hypophyse est responsable de la sécrétion de vasopressine (hormone antidiurétique) et d'ocytocine (contractions de l'utérus et des canaux galactophores). Cependant, il faut noter que ces deux hormones sont produites par l'hypothalamus avant d'être envoyées vers l'hypophyse qui va les sécréter (68) (69).

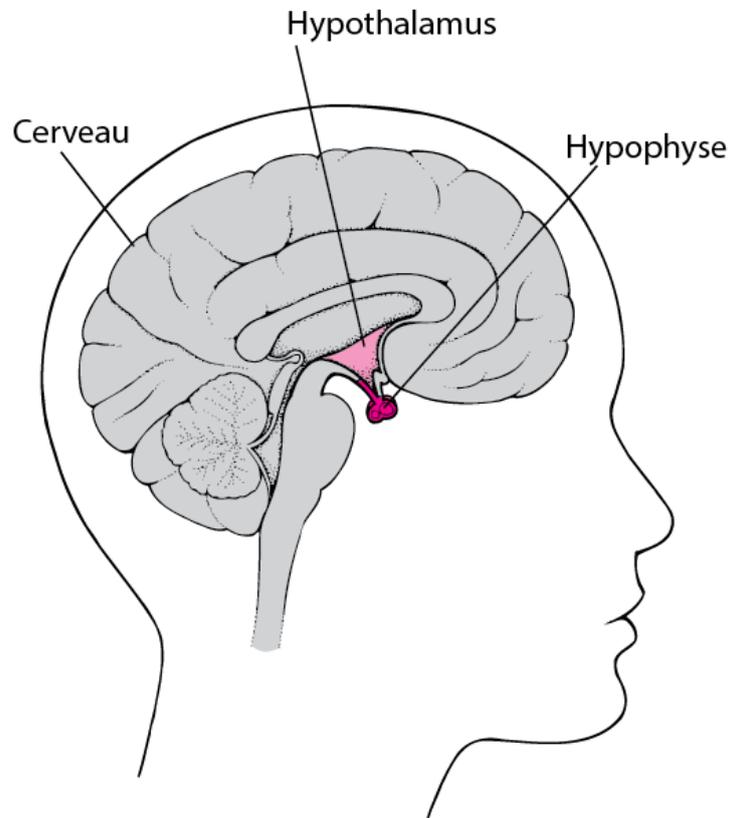


Figure 8 : Schéma indiquant les positions de l'hypothalamus et de l'hypophyse par rapport au cerveau (68).

2.1.1.6 Le système limbique

Le système limbique est composé de plusieurs noyaux localisés sur les faces internes des hémisphères cérébraux formant une sorte d'anneau. Les structures composant ce système sont schématisées de manière simplifiée dans la Figure 9.

Le système limbique est responsable des comportements instinctifs (reproduction, alimentation) et intervient également dans le processus mnésique et le contrôle de l'orientation dans l'espace (70). Les composants du système limbique font le lien entre les émotions et les sensations (52). Les différentes structures du système limbique sont détaillées ci-après.

On retrouve tout d'abord l'amygdale, une structure en forme d'amande composée de 13 sous-noyaux parmi lesquels on en retrouve 3 principaux méritant notre attention : le noyau central (CeA), basal (BA) et latéral (LA).

Le CeA est impliqué dans la régulation de la peur via la modulation de la libération du cortisol par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et la modulation du système nerveux autonome par l'hypothalamus latéral.

LA et LB interviennent quant à eux dans l'apprentissage et le traitement associatif des informations au sein de l'amygdale. Plus précisément, LA est en lien avec les projections des zones auditives et visuelles du cerveau et est donc impliqué dans le processus de « peur conditionnée ». En effet, en cas de choc ou de traumatisme, cette zone de l'amygdale va enregistrer les sensations ressenties et générer une peur si l'organisme est à nouveau exposé à ces sensations.

L'amygdale a donc pour rôle majeur d'analyser le degré de menace d'une situation ainsi que la signification émotionnelle des informations externes et internes. C'est une structure constituée de neurones multi nodaux impliquant une modalité visuelle, sonore, tactile et gustative (71).

L'hippocampe est une structure bilatérale appartenant au cortex cérébral présente dans les deux hémisphères cérébraux. Il est impliqué dans les processus de mémoire déclarative (faits, événements) et procédurale (habiletés perceptives ou motrices). L'hippocampe joue un rôle important dans la consolidation de la mémoire sur le long terme notamment lors des périodes de repos ou de sommeil. Il est aussi impliqué dans le contrôle de l'orientation dans l'espace (72).

Les corps mammillaires correspondent à l'ensemble des neurones servant de relais dans la transmission des informations entre le fornix et le thalamus.

Le fornix est un faisceau de substance blanche impliqué dans la transmission des informations de l'hippocampe et des autres structures limbiques vers les corps mammillaires (73). Ces derniers correspondent à l'ensemble des neurones servant de relais dans la transmission des informations entre le fornix et le thalamus (52).

Les bulbes olfactifs sont des structures impliquées dans le traitement des informations olfactives et sont directement connectés au système limbique. Ils sont fortement impliqués dans les processus mnésiques notamment via la réminiscence olfactive.

Pour finir, on retrouve le gyrus cingulaire qui a pour rôle d'influencer le comportement et les émotions (52).

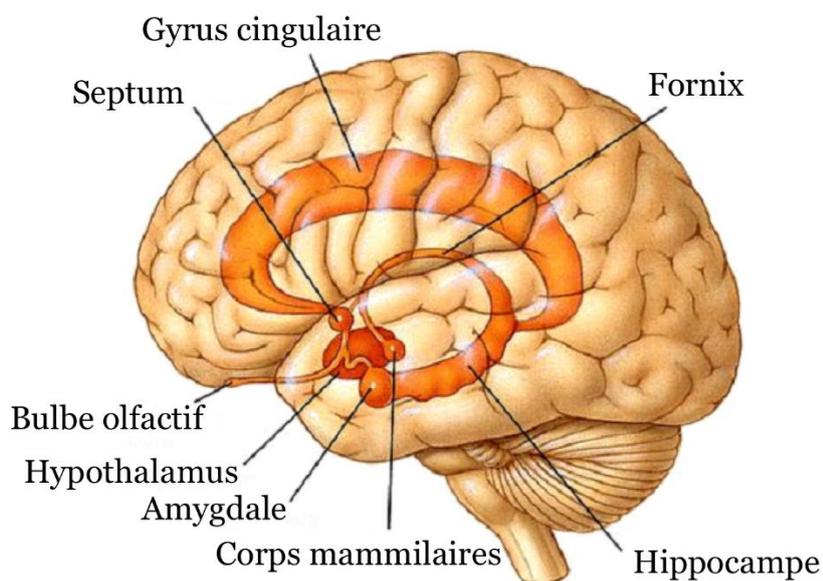


Figure 9 : Représentation schématisée du système limbique (74).

2.1.1.7 Le noyau accumbens

C'est une zone du cerveau connue pour son implication dans le circuit de la récompense et qui est notamment stimulée par la dopamine ou encore la sérotonine, des neurotransmetteurs

associés à la sensation de plaisir. C'est une structure paire retrouvée dans les 2 hémisphères du cerveau qui est en lien avec le système limbique entre autres. Le noyau accumbens est donc impliqué dans la régulation des émotions mais aussi dans les comportements addictifs liés à la sensation de plaisir : sexe, drogue, alcool, certains médicaments ou encore l'alimentation.

En effet, la prise d'une drogue entraîne par exemple une libération importante de dopamine qui génère une sensation de plaisir importante. Cette sensation est à l'origine d'émotions positives, ce qui pousse l'individu à vouloir consommer à nouveau cette drogue créant de fait une dépendance sur le long terme (75).

Il faut aussi noter que les endocannabinoïdes, des molécules impliquées dans de nombreux processus physiologiques de l'organisme, semblent jouer un rôle important dans la plasticité synaptique du noyau accumbens sur le long terme (76).

2.1.1.8 Le cervelet

Le cervelet est localisé en arrière du tronc cérébral sous le lobe occipital. Il est constitué de 3 lobes : antérieur, postérieur et flocculonodulaire visibles sur la Figure 10 (77).

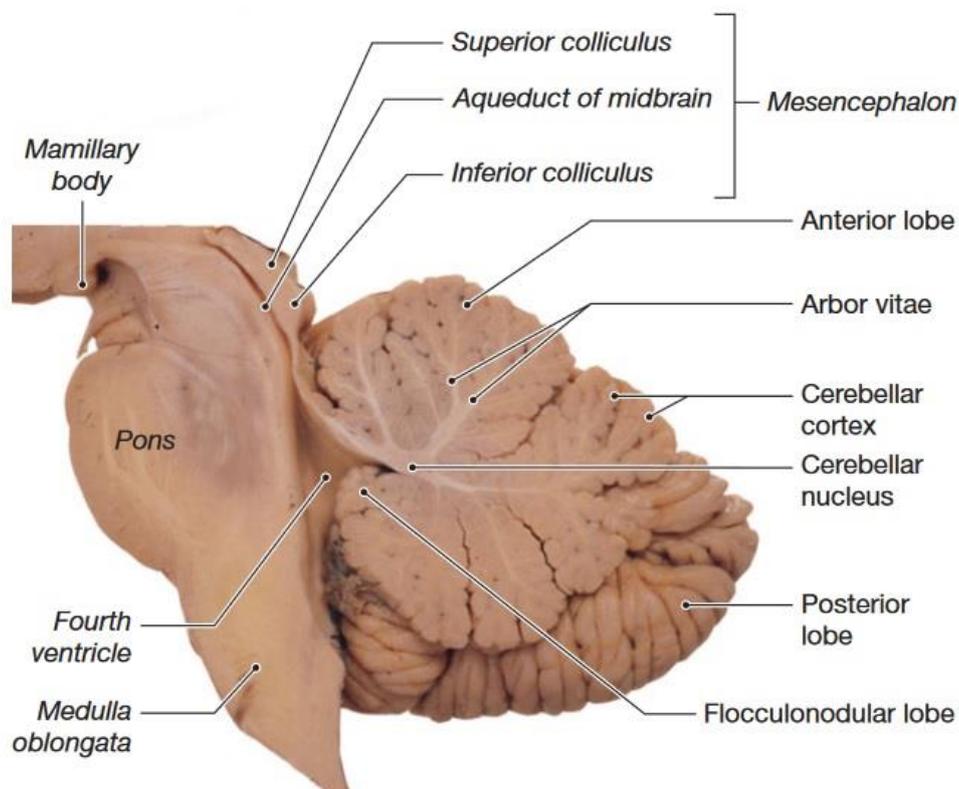


Figure 10 : Vue sagittale du cervelet et représentation de ses principaux lobes (55).

Le cervelet contient plus de 50 % des neurones de l'encéphale. Il est composé d'un cortex externe autour d'une substance blanche entourant les noyaux profonds.

Il a un rôle de contrôle et la modulation de la motricité volontaire. En effet, lorsque le cortex moteur envoie un ordre moteur, ce dernier est copié par le cervelet qui va lui-même envoyer un ordre d'exécution moteur à la moelle épinière qui va elle aussi copier cet ordre et générer le mouvement. Lorsque l'ordre moteur est envoyé, le cervelet perçoit aussi les informations visuelles vestibulaires et proprioceptives associées à cet ordre ce qui va permettre au cervelet de moduler sa réponse en communiquant avec le thalamus notamment (78).

2.1.2 Le système nerveux

2.1.2.1 Généralités

Le système nerveux est composé par des cellules nerveuses appelées neurones communiquant entre elles via des flux électriques (54).

Le système nerveux est divisé en trois sous-systèmes schématisés dans la Figure 11 :

- le système nerveux central (SNC) : il comprend le cerveau et la moelle épinière ;
- le système nerveux périphérique (SNP) : il est constitué de 43 paires de nerfs qui se ramifient et se propagent dans tous les organes et les tissus. Il fait le lien entre le SNC et le reste du corps ;
- le système nerveux autonome (SNA) : il possède sa propre chaîne nerveuse le long de la colonne vertébrale. Il a certains nerfs en commun avec le SNP et on va retrouver des éléments du SNA au niveau du SNC.

Le SNC est l'organe qui gère la décision, la coordination. Le SNP assure la transmission des informations sensorielles et motrices entre le SNC et les différents organes. Le SNA pilote les fonctions automatiques de l'organisme : le contrôle de la pression sanguine, le rythme cardiaque, le péristaltisme intestinal, etc (52).

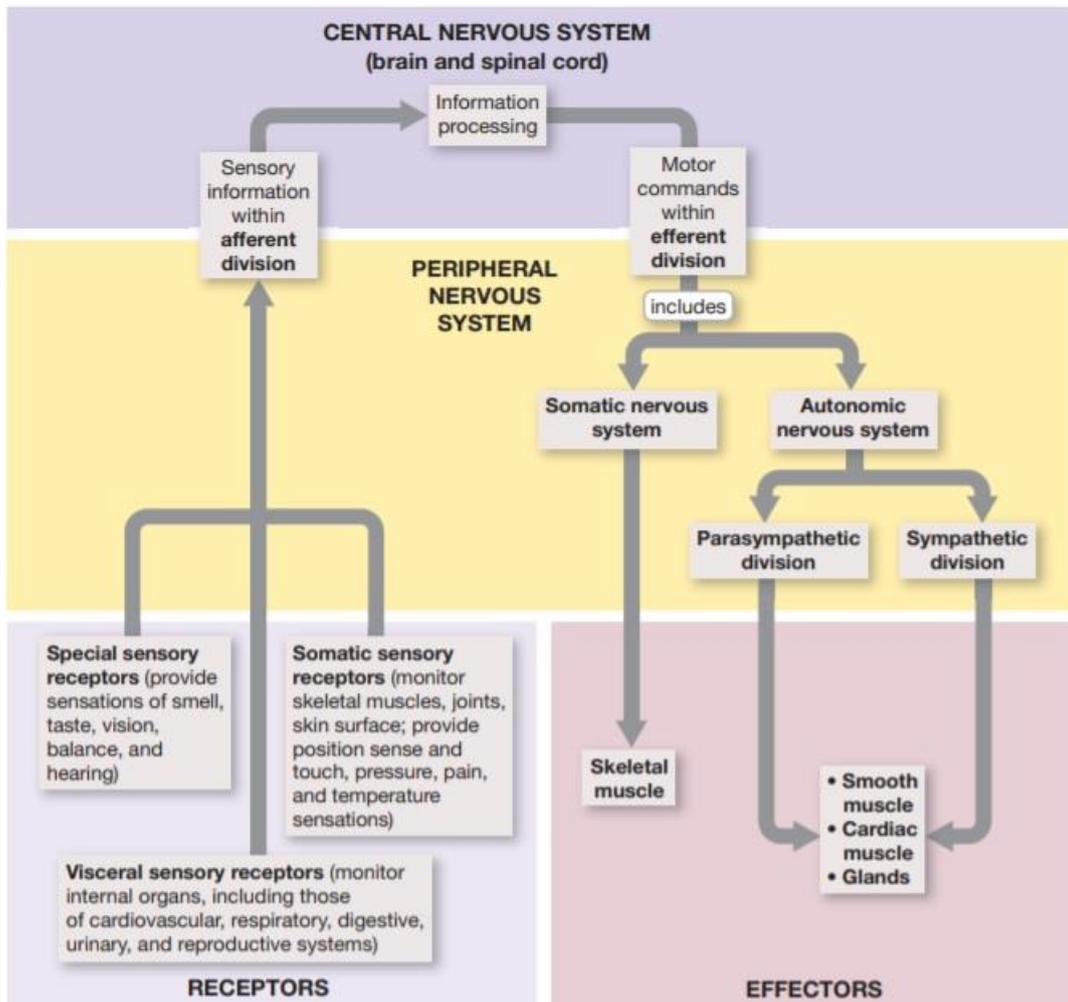


Figure 11 : Vue générale du fonctionnement du système nerveux (55).

2.1.2.2 Système nerveux sympathique et parasympathique

Le SNA comprend le système nerveux sympathique ou orthosympathique et le système nerveux parasympathique qui sont schématisés dans la Figure 12.

- Le système nerveux sympathique a pour rôle de préparer l'organisme à réagir face à une situation de stress ou d'urgence. Il va notamment augmenter la fréquence cardiaque ainsi que la pression artérielle et favoriser une bronchodilatation. Il mettra d'autres fonctions au repos considérées comme facultatives afin de mobiliser le plus d'énergie possible dans le mécanisme de « fuite ou combat ». Le principal neurotransmetteur impliqué est la noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs alpha et bêta.

- Le système nerveux parasympathique a plutôt une fonction dite de « relaxation ». Il intervient lorsque le corps est au repos pour assurer un fonctionnement basal. Il va notamment gérer les fonctions digestives, respiratoires et cardiaques normales. Le principal neurotransmetteur impliqué est l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs nicotiniques et muscariniques. Cependant, il est tout de même important de noter que ce neurotransmetteur peut aussi avoir une fonction sympathique dans certains cas.

On retrouve donc une cohabitation de ces deux systèmes permettant au corps humain, via des actions antagonistes, de s'adapter à diverses situations rencontrées (79) (80) (81).

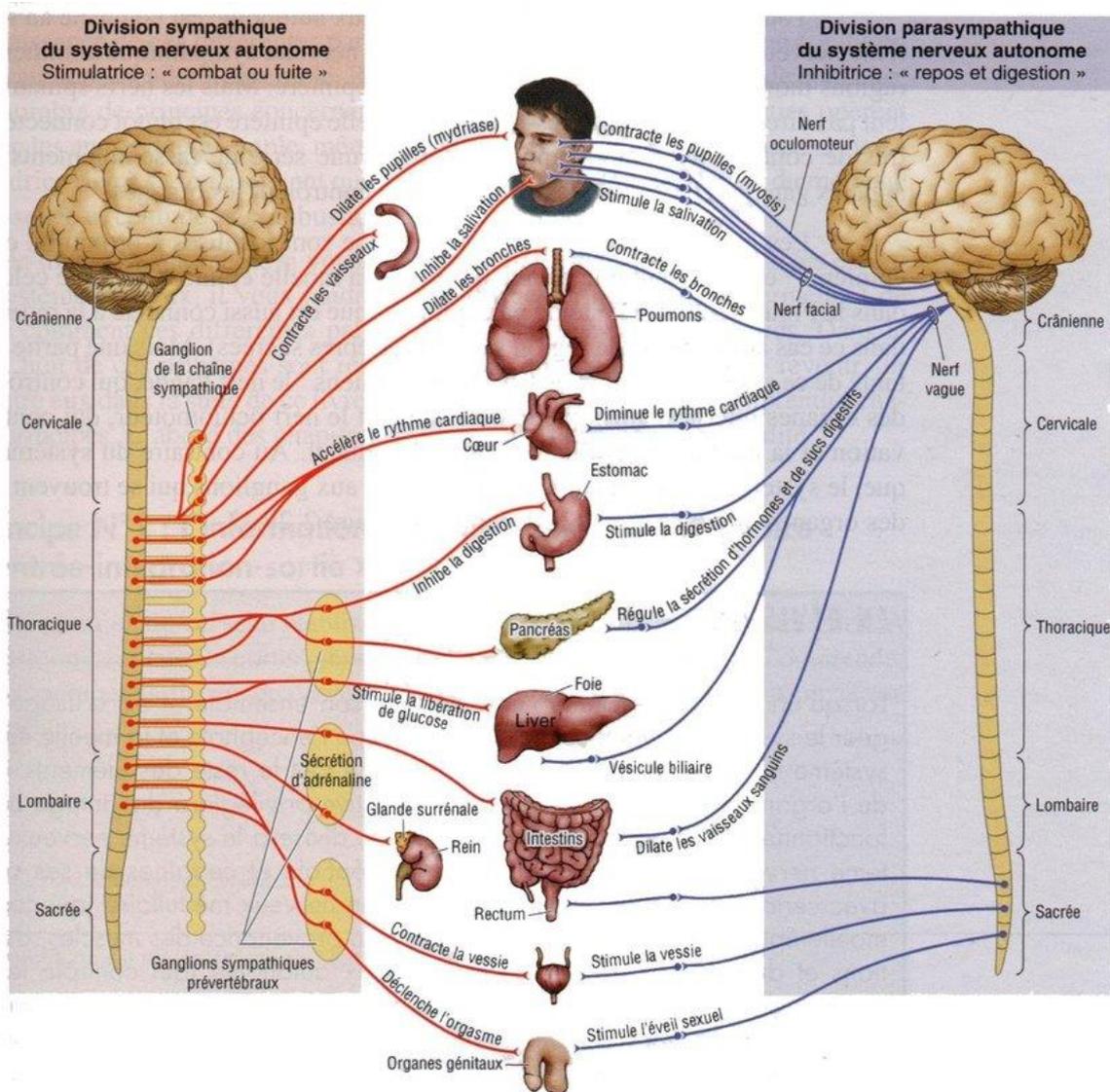


Figure 12 : Schéma résumant les principales caractéristiques du système nerveux autonome (82).

Le système nerveux autonome est entre autres en lien étroit avec les glandes surrénales, qui ont un rôle majeur dans la réaction de stress notamment via la production et la sécrétion d'hormones.

2.1.3 Les glandes surrénales

2.1.3.1 Anatomie

Les glandes surrénales, représentées dans la Figure 13, sont localisées sur la partie supérieure de chaque rein et ont une forme de cône. On peut diviser ces glandes en deux parties : le cortex (localisé en périphérie) et la médulla (localisée au centre) (83).

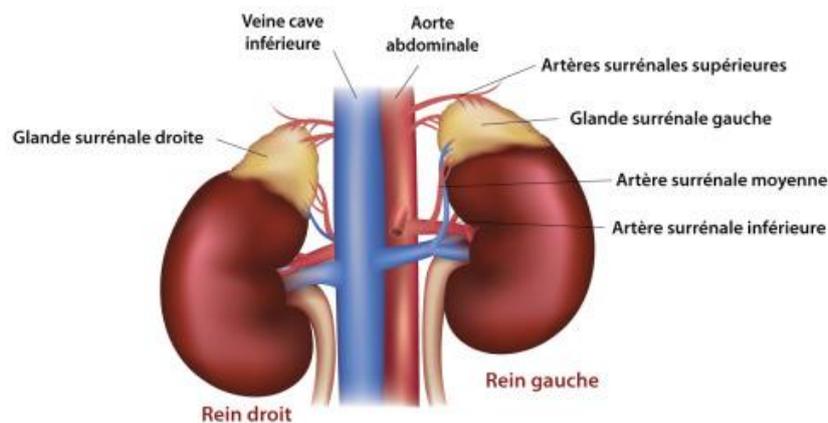


Figure 13 : Localisation des glandes surrénales (84).

Comme représenté sur la Figure 14, le cortex surrénalien est lui-même subdivisé en trois parties : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée. La partie la plus externe du cortex sécrète principalement les corticoïdes et les minéralocorticoïdes ainsi que les hormones sexuelles en faibles quantités.

La médullosurrénale produit les catécholamines qui participent à la stimulation du système nerveux sympathique (85).

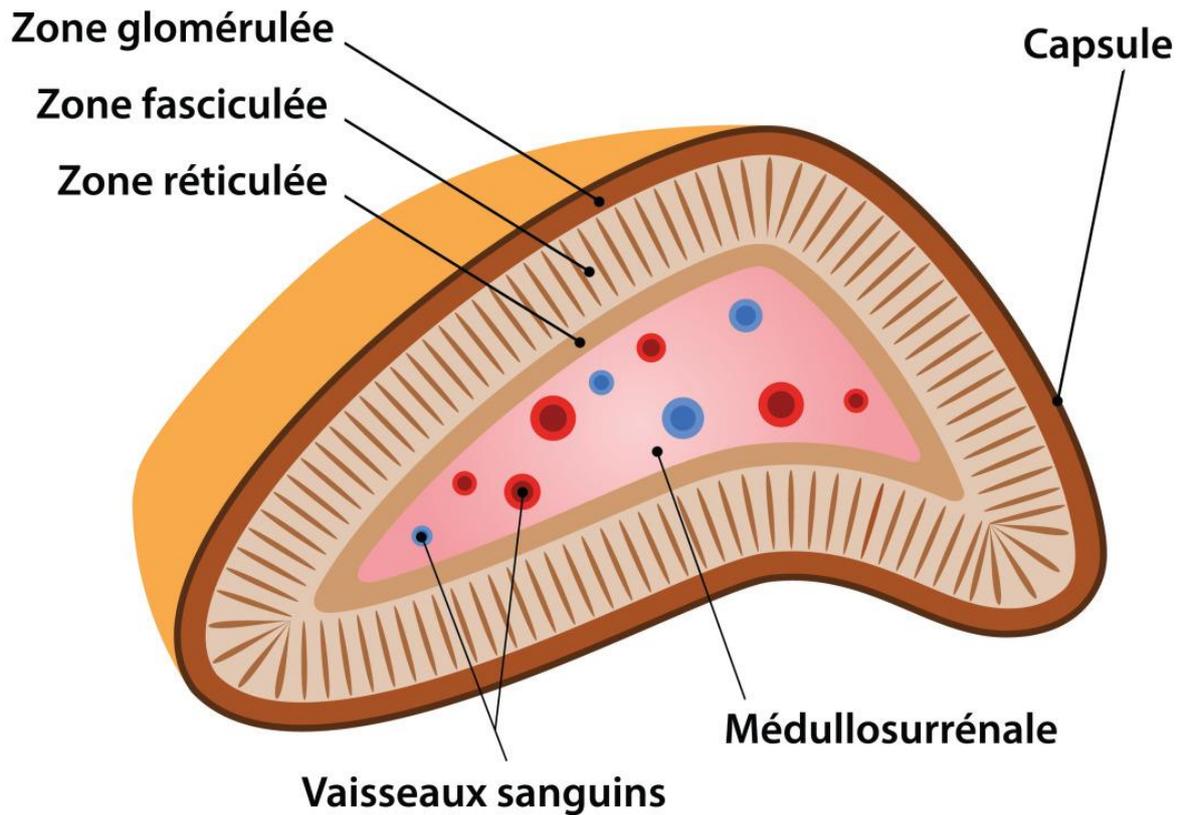


Figure 14 : Structure d'une glande surrénale (84).

2.1.3.2 Généralités sur les hormones

Les hormones jouent un rôle majeur dans la transmission des informations au sein de l'organisme afin d'assurer à ce dernier un fonctionnement normal. On peut distinguer trois classes d'hormones : les hormones peptidiques, les hormones synthétisées à partir d'un seul acide aminé et les hormones stéroïdes.

Les hormones peptidiques (ACTH, hormone de croissance) ne pouvant pas traverser la membrane cellulaire, elles se fixent donc sur des récepteurs localisés sur la surface des cellules, induisant alors des réactions biochimiques qui génèrent une réponse cellulaire.

Comme leur nom l'indique, les hormones dérivées d'acides aminés sont issues de la tyrosine (catécholamines) ou du tryptophane (mélatonine) (86).

Les hormones stéroïdes (cortisol, aldostérone, androgènes et œstrogènes) quant à elles, sont lipophiles et vont donc traverser la membrane cellulaire et se lier à un récepteur stéroïdien localisé dans le cytoplasme ou dans le noyau de la cellule. Ce complexe ainsi formé va

alors interagir avec les gènes de l'ADN conduisant à une synthèse protéique qui générera des effets sur les zones de l'organisme concernées (69,87).

2.1.3.3 Les hormones corticosurréaliennes

- L'aldostérone est une hormone essentielle au maintien de l'homéostasie des fluides et électrolytes corporels (88).

La production et libération d'aldostérone est provoquée par plusieurs stimuli : l'activation du système rénine angiotensine (SRA), la libération d'ACTH et l'augmentation de la concentration en potassium (K^+).

L'aldostérone se fixe sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes et entraîne une réabsorption rénale de sodium (Na^+) et une excrétion de K^+ et d'hydrogène (H^+). Cette réabsorption sodique entraîne une augmentation de la pression artérielle.

L'aldostérone entraîne aussi d'autres effets comme un dysfonctionnement et un remodelage vasculaire, une libération d'espèces réactives de l'oxygène responsables d'un stress oxydant, ainsi qu'une inflammation. Un excès d'aldostérone est donc un facteur de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral) (89).

- Comme nous l'avons vu lors de l'histoire de la découverte du stress, le cortisol est considéré comme étant l'hormone du stress. Il est responsable d'effets majeurs sur certaines fonctions de l'organisme. Cette hormone a tout d'abord une action sur le métabolisme glucidique en diminuant le captage musculaire et adipeux du glucose et en stimulant la production hépatique de glucose (néoglucogénèse). Le cortisol est, par le biais de son action antagoniste sur les récepteurs de l'insuline, responsable d'une insulino-résistance.

Le cortisol influe aussi sur le métabolisme lipidique en induisant une lipolyse du tissu adipeux et une lipogénèse hépatique. Un excès de cortisol peut entraîner des troubles comme une hypertriglycéridémie notamment.

Le métabolisme protéique est aussi impacté, avec une induction du catabolisme protéique et une diminution de la synthèse des protéines musculaires. Une forte exposition au cortisol peut donc entraîner une fonte musculaire.

Au niveau du système nerveux central, on peut noter un rétrocontrôle négatif du cortisol et des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien médié par la diminution de la synthèse de CRH et d'ACTH (90).

- Les androgènes et les œstrogènes sont les hormones sexuelles qui ont un rôle important dans la régulation de la physiologie et le développement des mammifères, notamment de leurs caractères sexuels. On retrouve les deux types d'hormones chez l'homme et la femme avec une prédominance de l'action des androgènes chez l'homme et des œstrogènes chez la femme. On peut noter une similitude structurelle entre ces hormones. Il est de plus important de noter que les androgènes et les œstrogènes sont sécrétées en faibles quantités par les glandes surrénales, leur principal lieu de production étant les testicules ou les ovaires (91,92).

2.1.3.4 Les hormones médullosurréaliennes

On retrouve principalement l'adrénaline et la noradrénaline qui ont pour fonction d'activer le système nerveux sympathique en cas de stress ou de danger. Ces deux molécules appartiennent à la fois à la famille des hormones mais aussi des neurotransmetteurs. En effet, la zone médullaire de la glande surrénale n'est pas le seul lieu de synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline. Les neurones adrénérgiques sont localisés au niveau du pont et du bulbe du tronc cérébral avec une prédominance pour le locus cœruleus et se projettent vers de nombreuses structures cérébrales mais aussi vers le système nerveux sympathique périphérique (93,94). Les effets majeurs entraînés sont une dilatation des pupilles et des bronchioles, une accélération du rythme cardiaque associée à une vasoconstriction, une activation du SRA par augmentation de la production de rénine et donc une synthèse d'aldostérone. L'adrénaline et la noradrénaline mettent d'autres fonctions au repos comme le péristaltisme intestinal par exemple.

L'adrénaline et la noradrénaline possèdent des effets similaires, mais se différencient par leur affinité aux différents types de récepteurs alpha et bêta adrénérgiques (95,96).

Toutes ces hormones décrites précédemment jouent un rôle important dans la réaction de stress en modulant les fonctions physiologiques en réponse à un stressor et vont donc générer des effets caractéristiques d'un état de stress. Le mécanisme de réponse au stress sera donc décrit ci-après.

2.2 Physiologie, aspects pathologiques et cliniques du stress

2.2.1 Mécanisme de la réponse adaptative de l'organisme à un stress aigu

Lorsqu'un individu est exposé à un évènement potentiellement stressant, une cascade de réactions schématisée de manière simplifiée sur la Figure 15 se met en place. Le stressor active dans un premier temps les organes sensoriels et le thalamus qui transmettent les informations à l'amygdale qui est étroitement liée au locus coeruleus du tronc cérébral activant lui-même le cortex préfrontal par le biais de ses projections noradrénergiques. L'activation de l'amygdale entraîne une évaluation émotionnelle de la situation via une comparaison inconsciente avec des sensations ressenties dans des expériences passées. L'activité de l'amygdale est modulée par le cortex préfrontal (qui réalise une évaluation cognitive de la situation) et par l'hippocampe qui compare la situation stressante avec la « banque de données » des mémoires de l'individu sur des situations similaires passées. Il faut aussi noter que le circuit dopaminergique est sollicité pour une gestion anticipative et/ou positive du stress.

L'activation de l'amygdale entraîne une libération rapide de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline mais aussi de peptides comme la corticolibérine (CRH), ce qui a pour conséquence de mettre l'organisme en éveil pour favoriser une prise de décision optimale.

La CRH libérée agit sur le locus coeruleus et entraîne une libération supplémentaire d'adrénaline et de noradrénaline au niveau médullaire et périphérique. L'activation de l'amygdale entraîne aussi une libération de CRH au niveau de l'hypothalamus qui est ensuite transportée via le système porte vers l'hypophyse et qui entraîne la production d'ACTH. L'ACTH stimule alors le cortex surrénalien qui produit les hormones corticoïdes.

Les catécholamines et neurotransmetteurs libérés favorisent une réaction rapide de l'organisme alors que les corticoïdes, de par leur mécanisme d'action ont une action lente et prolongée dans le temps. L'action conjointe des catécholamines et des corticoïdes permet donc à l'organisme de se mettre en alerte et d'apporter une réponse adaptée à la situation (19,98,99,100).

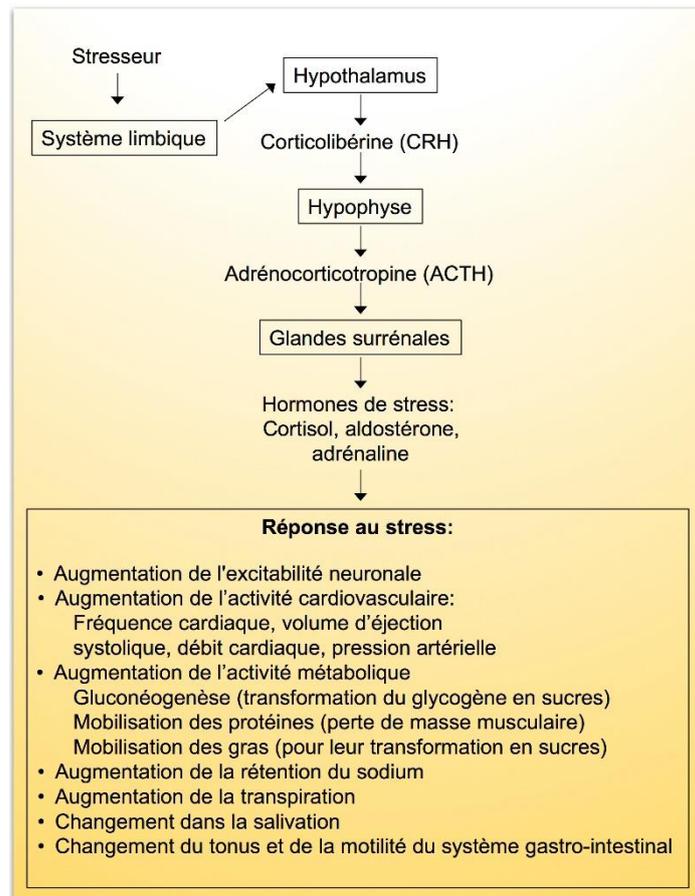


Figure 15 : Schéma simplifié du mécanisme de réaction au stress (100).

2.2.2 Le stress chronique, un épuisement de l'organisme menant à la pathologie

Le stress chronique se définit comme une exposition persistante et/ou répétée à un stresseur. De nos jours, nous sommes rarement exposés à des situations où notre survie est menacée. Ainsi, lorsque nous sommes soumis à un stress de la vie quotidienne, l'organisme génère une réponse adaptative qui est identique à celle générée dans une situation de survie. Cependant, ce type de stress ne mettant pas en danger l'intégrité du corps, ce dernier peine à retrouver un équilibre jugé normal. Il en résulte donc une activation constante des mécanismes du stress via les glucocorticoïdes et les catécholamines dont les effets, tout d'abord bénéfiques sur le court terme, deviennent délétères pour les fonctions de l'organisme et peuvent mener à de nombreuses pathologies (101).

2.2.2.1 Impact du stress chronique sur le système nerveux central

Bien que controversée, l'hypothèse de neurotoxicité est fortement présente lorsque l'on associe le stress chronique au système nerveux central. La structure principalement affectée est l'hippocampe car il possède de nombreux récepteurs aux minéralo et glucocorticoïdes. Une exposition excessive à ces molécules endommage les neurones hippocampiques (réduction des branches dendritiques et du nombre de neurones), entraînant une altération des fonctions cérébrales notamment la mémoire, le langage. Il y a de plus une levée de l'inhibition tonique exercée par l'hippocampe sur l'axe corticotrope favorisant la surproduction de glucocorticoïdes. C'est donc un mécanisme sous forme de cercle vicieux auto-entretenu (102). La cognition, qui correspond à la réception, la perception et l'interprétation (apprentissage, prise de décision, jugement) est aussi impactée par le stress chronique. En effet, l'intensité du stress est dans ce cas un facteur majeur. Un stress léger favorise la fonction cognitive alors qu'un stress intense et prolongé engendre des déficits de cognition qui sont liés à l'altération du cortex préfrontal et de l'hippocampe (103).

Ainsi, au niveau psychiatrique, le stress chronique est généralement associé à des pathologies telles que la dépression, les troubles anxieux ou encore la schizophrénie qui sont favorisées par les modifications structurelles du cerveau et par la dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (105,106,107).

2.2.2.2 Impact du stress sur le système immunitaire

Le stress chronique a un impact immunosuppresseur sur l'organisme. En effet, des expériences réalisées sur des souris atteintes de tumeurs et traitées par immunothérapie ont montré une efficacité significative du traitement sur les souris non stressées versus les souris ayant subi un stress préalable. Comme nous l'avons vu précédemment, le stress entraîne entre autre la libération de corticoïdes. Ces corticoïdes réduisent l'inflammation et la fonction immunitaire médiées par les lymphocytes T principalement. Ainsi, les souris de l'expérience qui ont été stressées ont vu leur fonction immunitaire diminuer, réduisant ainsi les effets de l'immunothérapie (107).

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un stress entraîne aussi la libération d'autres hormones et neuromédiateurs à visée immunosuppressive tels que l'hormone de croissance, les enképhalines, la prolactine (108).

De plus, une étude récente montre que la stimulation des récepteurs bêta-2 adrénergiques présents sur les cellules immunitaires a un impact sur la réponse des cellules *Natural Killer* (NK) productrices de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, lorsque ces récepteurs bêta-2 adrénergiques sont stimulés par les hormones du stress, la réponse des cellules NK est inhibée, entraînant ainsi une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires. Cette baisse de la production de cytokines réduit la réponse inflammatoire de l'organisme et donc l'immunité. La réponse immunitaire adaptative médiée par le mécanisme de présentation antigénique est aussi diminuée par le stress, ce qui entraîne la baisse du potentiel immunitaire (109,110,111,112).

Cependant, il faut tout de même noter qu'une exposition à un stress chronique peut paradoxalement provoquer une inflammation sur le long terme, qui serait due à une adaptation cellulaire aux taux élevés de cortisol, induisant donc une résistance responsable d'une moindre réponse à l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes. À terme, un stress chronique va donc favoriser l'émergence ou la rechute de pathologies inflammatoires (112).

Au contraire, un stress passager ou aigu active le système immunitaire de manière bénéfique en induisant une augmentation et une activation des cellules NK et des phagocytes, ce qui entraîne *de facto* une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Un stress passager ralentit aussi la division des cellules immunitaires spécialisées. Ceci permet à l'organisme de réagir rapidement à une situation stressante brève (113).

2.2.2.3 Impact du stress sur le système cardiovasculaire

La fonction cardiaque de l'organisme est fortement impactée par le stress. En effet, lors d'un stress aigu ou chronique, différents mécanismes sont mis en place via une élévation du taux de catécholamines qui entraîne une augmentation du travail cardiaque (hausse de la fréquence cardiaque, de la contractilité des vaisseaux (100)). Ceci aura pour conséquence de générer des arythmies ou encore une constriction des coronaires, conduisant à des maladies coronariennes (114). La Figure 16 permet de résumer les principaux effets du stress sur la fonction cardiaque. De plus, une étude publiée en 2004 par Salim Yusuf, un cardiologue canadien, a démontré que le stress psychosocial est associé à un risque accru d'infarctus du myocarde notamment chez les individus ayant vécu un évènement traumatisant ou choquant (115).

Les chercheurs ont aussi mis en évidence l'existence de la cardiomyopathie induite par le stress ou syndrome de Tako-Tsubo. Cette pathologie survient à la suite d'une exposition à un stress

intense chez des patients sans antécédent cardiaque. Les femmes ménopausées sont le plus souvent touchées. Les symptômes observés sont similaires à ceux d'un infarctus avec une apparition brutale d'une douleur thoracique associée à une dysfonction ventriculaire gauche. Dans la majorité des cas, les patients récupèrent complètement quelques jours après leur hospitalisation (116). Ces éléments montrent donc l'impact du stress sur le système cardiovasculaire et les complications que cela implique en cas de chronicité. De plus, le stress est aussi associé à une augmentation de la coagulation du sang et à une diminution de la fibrinolyse, ce qui favorise l'émergence de pathologies cardiaques.

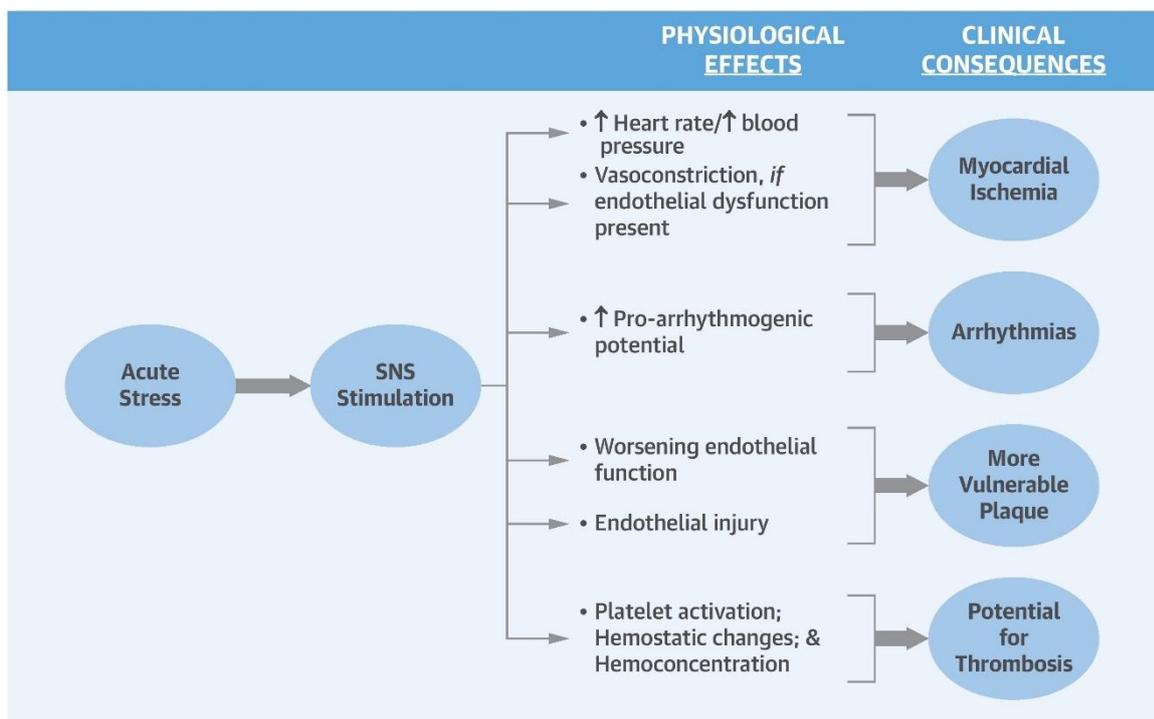


Figure 16 : Impacts du stress aigu sur le système cardiovasculaire (114).

2.2.2.4 Impact du stress sur la fonction digestive

Un stress chronique entraîne une altération de la fonction digestive. Comme évoqué précédemment, un organisme stressé active le système nerveux sympathique et met au repos des fonctions jugées moins essentielles notamment la fonction digestive. Les effets qui en découlent sont une inhibition de la vidange de l'estomac, un ralentissement de la motricité intestinale avec un risque de constipation et une accélération du transit au niveau du colon pouvant provoquer des douleurs digestives (117).

Le stress chronique entraîne une dysrégulation inflammatoire pouvant être responsable de rechute de maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn ou encore la colite ulcéreuse (118).

Une étude a démontré chez des patients atteints de gastro-entérite infectieuse à *Campylobacter* que les individus moins stressés avant de déclarer la pathologie avaient une tendance significativement réduite à développer un syndrome de l'intestin irritable. Ainsi, le stress est ici considéré comme un facteur de complication dans cette pathologie et doit donc être pris en compte (119).

Une autre étude a démontré que les patients soumis à des stress majeurs sur le long terme ont un risque élevé de développer un reflux gastro-œsophagien (RGO). Cependant, contrairement à la croyance populaire, les stress mineurs répétés du quotidien n'ont pas d'impact significatif sur la déclaration d'un RGO (120).

Un stress prolongé peut aussi provoquer un ulcère gastroduodéal via un mécanisme inflammatoire de la muqueuse protectrice gastrique. Cette dernière est alors fragilisée et va exposer la muqueuse de l'estomac directement à l'acide gastrique générant ainsi un ulcère sur le long terme.

Plus généralement, le stress est responsable de troubles intestinaux tels que des diarrhées, des nausées, des crises de foie, des crampes abdominales (121).

2.2.2.5 Stress et syndrome métabolique

En situation de stress, la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraîne la synthèse de cortisol qui inhibe la production d'insuline par les cellules bêta du pancréas et induit une insulino-résistance. Le métabolisme des lipides est aussi impacté car le cortisol active la lipoprotéine lipase qui hydrolyse les triglycérides et les lipoprotéines circulantes induisant une accumulation de triglycérides dans les adipocytes. Le stress chronique va de plus favoriser l'obésité en libérant le neuropeptide Y qui augmente la sensation d'appétit et de faim avec une tendance marquée pour les repas caloriques. Le cortisol libéré inhibe de plus l'effet des hormones sexuelles et de croissance au niveau viscéral et stimule la synthèse des adipocytes. L'obésité ainsi générée entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires qui stimulent à leur tour l'axe corticotrope et donc la synthèse de cortisol avec la mise en place d'un cercle vicieux (122). Tous ces éléments font du syndrome métabolique un facteur de risque majeur pour le diabète de type 2 et les pathologies cardiovasculaires.

2.2.2.6 Stress et troubles musculo-squelettiques

Le stress chronique est à l'origine de troubles musculo-squelettiques provoqués par plusieurs mécanismes.

Tout d'abord, le stress active le système nerveux central entraînant une hausse du tonus musculaire et donc une augmentation de la charge mécanique sur les muscles et les tendons.

L'activation du système nerveux végétatif entraîne aussi la libération de catécholamines qui augmentent aussi le tonus musculaire et provoquent entre autre une vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Ceci génère alors une diminution de la microcirculation vers les muscles et les tendons, baissant ainsi le taux de micronutriments acheminés vers ces structures. Les mécanismes d'auto-réparation des muscles et tendons sont alors ralentis, ce qui favorise une fatigue chronique associée à des myalgies.

Le cortisol libéré par le stress entraîne de plus une perturbation de l'équilibre électrolytique générant la formation d'œdèmes localisés qui compriment les nerfs et provoquent *in fine* des douleurs.

Enfin, l'activation du système immunitaire entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine d'une inflammation des tendons et participent aux troubles musculo-squelettiques. Ces effets sont souvent retrouvés chez les individus effectuant un travail manuel contraignant dans des situations stressantes (123).

2.2.2.7 Stress et troubles dermatologiques

Le système nerveux et le système cutané ont une origine embryonnaire commune et sont régulés par des neuromédiateurs similaires tels que la sérotonine par exemple. Ainsi, lors d'un stress, la perturbation de la production et de la sécrétion de ces neuromédiateurs entraîne des effets délétères au niveau dermatologique : vasodilatation, inflammation, hyperséborrhée et troubles de la pigmentation principalement. Même si le stress n'est pas l'unique responsable des pathologies cutanées, il joue cependant un rôle majeur dans l'initiation, l'entretien ou encore l'aggravation de telles pathologies en agissant sur le système neuro-immuno-cutané (124).

Les principales pathologies dans lesquelles le stress est impliqué sont le psoriasis, l'eczéma ou encore l'acné (par augmentation de production de sébum). Le stress va de plus jouer un rôle prépondérant dans le déclenchement ou l'aggravation de l'urticaire et du vitiligo (125–127).

Connaître les principaux effets du stress sur l'organisme nous permet donc de définir à présent les symptômes principaux retrouvés chez un individu stressé.

2.2.3 Aspects cliniques et principales échelles d'évaluation du stress

2.2.3.1 Reconnaître un état de stress

Le stress chronique étant l'état pouvant mener à la pathologie, il semble alors intéressant d'en énoncer ici les principaux symptômes.

Si cet état est précocement identifié, il est alors possible de mettre en place des solutions thérapeutiques efficaces qui permettront d'éviter l'installation de pathologies diverses et chroniques plus difficiles à traiter.

Un stress chronique est traduit par des symptômes physiques, émotionnels ou encore intellectuels.

Au **niveau physique**, le patient peut ressentir des douleurs multiples : céphalées, myalgies, douleurs articulaires, etc. Le comportement alimentaire est dérégulé : le patient perd son appétit, il présente des troubles digestifs et gastriques. Au niveau de son état général, l'individu ressent une fatigue inhabituelle et des troubles du sommeil s'installent progressivement. Le patient peut aussi présenter des sueurs anormales associées à une sensation d'oppression et d'essoufflement.

Au **niveau émotionnel**, on retrouve de manière assez caractéristique une irritabilité et une nervosité exacerbées ainsi qu'une sensation de mal être récurrente. Le patient peut aussi pleurer régulièrement et faire part d'un sentiment de tristesse omniprésent.

Les **symptômes intellectuels** sont caractérisés par une perte de la concentration, un ralentissement de la productivité et des troubles de la mémoire (128).

2.2.3.2 Les principales échelles d'évaluation du stress

Il existe de très nombreuses échelles permettant d'estimer le degré de stress d'un individu. Nous nous pencherons ici sur deux échelles qui semblent pertinentes car elles sont basées sur des modalités différentes mais cependant complémentaires.

Les modèles de ces échelles sont présentés en Annexes 1 et 2.

- L'échelle de mesure du stress perçu ou Perceived Stress Scale (PSS) (Annexe 1)

Elle est basée sur le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman car elle permet de réaliser une évaluation primaire (perception de la situation stressante par le sujet) et secondaire (estimation par l'individu de ses capacités à faire face à un stress).

Cette échelle existe en trois versions : la PSS-14, la PSS-10 et la PSS-4.

La PSS-14 est l'échelle de base et les autres versions ne reprennent que certains items considérés comme étant les plus importants, ce qui permet de gagner en rapidité. La PSS-10 est la plus utilisée car elle permet de réaliser une évaluation rapide et efficace du stress d'un individu.

Pour chaque item, le sujet peut choisir entre cinq possibilités de réponses associées chacune à un nombre de points : jamais (0 points), presque jamais (1 point), parfois (2 points), assez souvent (3 points) et très souvent (4 points). Il faut cependant noter que les scores associés aux réponses sont inversés pour les items 4, 5, 6, 7, 9, 10 et 13.

Ainsi pour un score de 0 à 13, le stress perçu est considéré comme étant faible ; pour un score entre 14 et 26, on parlera de stress perçu modéré et pour un score au-delà de 27 le stress perçu est élevé.

Les avantages principaux de la PSS-10 sont sa rapidité de réalisation (environ 5 minutes) et sa polyvalence. Elle peut être en effet utilisée dans de nombreuses situations professionnelles ou personnelles et ce questionnaire peut être facilement réalisé lors d'une consultation, d'un appel téléphonique ou encore par l'individu lui-même. La PSS-10 présente des qualités psychométriques tout à fait satisfaisantes.

Les inconvénients de cette évaluation reposent sur la difficulté de faire la distinction entre le stress perçu et la détresse psychologique, qui bien qu'étant des concepts différents peuvent être liés. Par exemple, répondre qu'on se sent dépassé par un événement peut être une composante d'un stress perçu mais aussi d'une détresse psychologique, ce qui induit donc un biais concernant l'analyse des résultats (130,131,132).

- L'échelle de réajustement social de Holmes et Rahe ou The Social Readjustment Rating Scale (SRRS) (Annexe 2)

L'intérêt de cette échelle mise en place par Holmes et Rahe, deux psychologues américains, réside dans le fait qu'elle permet d'évaluer l'impact des stressseurs ou événements stressants de la vie sur un individu. Ceci permet donc de mesurer indirectement le niveau de stress d'un individu et la probabilité pour ce dernier de développer une pathologie liée au stress.

Cette échelle comporte 43 items correspondant à des événements de la vie auxquels Holmes et Rahe ont attribué un certain nombre de points. Pour déterminer le nombre de points alloués à chaque événement, Holmes et Rahe se sont basés sur le concept d'un stress lié à un mariage qui correspondrait de façon arbitraire à 50 points. Tous les autres événements ont donc reçu un nombre de points déterminé par comparaison avec l'évènement « mariage ».

Le questionnaire concerne les 12 derniers mois de vie de l'individu et ce dernier doit cocher quels événements il a vécu ainsi que leur fréquence. À titre d'exemple, si l'évènement « difficultés avec les beaux-parents » correspondant à un score de 27 points s'est produit 4 fois dans l'année, l'individu devra multiplier ce score par 4 soit $27 \times 4 = 108$ points.

Concernant l'interprétation des résultats, cette dernière repose sur les études statistiques menées par Holmes et Rahe. Ainsi, chez des individus ayant atteint un score entre 150 et 200 points, 38 % d'entre eux ont développé des pathologies liées au stress. Ce pourcentage passe à 50 % pour un score entre 200 et 300 et à 80 % pour un score au-delà de 300 (132,133).

Ainsi, nous venons de définir le stress et son impact sur l'organisme, ainsi que les principaux symptômes permettant de reconnaître un individu stressé. De plus, il existe aussi des outils à la disposition des professionnels de santé permettant d'évaluer le degré de stress ressenti par un patient. Il semble donc à présent pertinent de se pencher sur les différentes stratégies thérapeutiques d'adaptation au stress que le pharmacien pourra évoquer et proposer au patient au comptoir.

3 Les stratégies thérapeutiques d'adaptation au stress

Le pharmacien d'officine est souvent un interlocuteur en première ligne pour les patients qui souffrent de problèmes de stress. Il a en effet un rôle de conseil majeur et va pouvoir proposer des solutions de première intention et rediriger si besoin le patient vers un professionnel de santé plus spécialisé en la matière.

3.1 La problématique des stratégies d'autoadaptation de l'individu

Lorsqu'un individu est exposé à une situation de stress, il peut tenter par divers mécanismes de s'adapter par le biais de stratégies dites « dysfonctionnelles ». Ces stratégies sont délétères car elles n'entraînent pas de résolution du problème mais une aggravation de ce dernier sur le long terme. De manière générale, on observe des comportements de déni, d'évitement ainsi que de refus d'affronter la réalité (134).

Ainsi, on constate chez les patients stressés une augmentation de la consommation de drogues, d'alcool ou encore de médicaments. Les comportements dits de « diversion » sont aussi récurrents : recours aux jeux vidéo, aux smartphones et à l'isolement social avec une agressivité du sujet et une forte tendance à se disputer (135).

3.2 Adopter une bonne hygiène de vie

Une amélioration de l'hygiène de vie est indispensable pour favoriser une adaptation positive au stress. En effet, la réduction du stress passe dans un premier temps par une amélioration de la qualité du sommeil, par la mise en place d'une activité physique régulière ou encore en adoptant une alimentation adaptée.

3.2.1 L'optimisation du sommeil

La qualité du sommeil joue un rôle majeur dans la gestion positive du stress. En effet, lorsqu'un individu dort suffisamment, le mécanisme préfrontal du cerveau à l'origine de la régulation de nos émotions est rétabli, ce qui limite significativement le risque de se sentir stressé (136).

De nouvelles habitudes de vie peuvent dès lors être mises en place chez un patient stressé qui déclare mal dormir.

- Pratiquer une activité physique régulière : l'effort physique permet à l'organisme de consommer l'énergie produite par l'état de stress. En journée, l'individu est donc maintenu en état d'éveil, et son sommeil est amélioré au niveau quantitatif et qualitatif pendant la nuit. En France, selon le Programme National Nutrition Santé (PNNS), il est recommandé d'avoir une activité physique de niveau modéré à intense au moins 30 min par jour 5 jours sur 7 en évitant d'avoir plus de 2 jours de pause d'affilée (137).

Concrètement, cela peut se traduire par la prise de nouvelles habitudes au quotidien : incorporer de la marche dans son trajet pour aller au travail, privilégier les escaliers à l'ascenseur, utiliser le vélo plutôt que la voiture ou les transports en commun, pratiquer une activité sportive telle que la course à pied ou la natation par exemple (138).

- Garder un rythme régulier : il est très important de s'imposer des heures de coucher et de lever fixes, ce qui permet la synchronisation du cycle du sommeil. Il y a cependant de nombreuses variabilités interindividuelles et chaque patient doit trouver le rythme qui convient à son corps. Dans la majorité des cas, un sommeil est considéré comme étant qualitatif lorsqu'il est d'une durée de 7 h. De plus, si le sommeil ne vient pas lorsque l'individu tente de s'endormir, il est recommandé de sortir du lit et de se consacrer à une tâche relaxante durant quelques minutes en attendant qu'un nouveau cycle de sommeil s'engage.
- Limiter les écrans : il est vivement conseillé d'éviter de regarder la télévision, de jouer à des jeux vidéo ou de consulter son téléphone portable dans l'heure qui précède le coucher. Ces activités ont un effet excitateur sur l'organisme qui est mis en éveil, ce qui perturbe la phase d'endormissement.
- Aménager un environnement favorisant le sommeil : la chambre doit être isolée du bruit, des lumières trop vives et la température ambiante ne doit pas être trop élevée. En effet, la baisse de la température corporelle favorise l'endormissement. Si possible, la chambre ne doit être utilisée que pour dormir. Ceci permet en effet à l'organisme d'associer cette pièce uniquement au sommeil. Par exemple, il n'est pas recommandé de travailler ou d'étudier dans son lit.
- Favoriser les activités apaisantes : la lecture, la musique ou encore la relaxation sont recommandées pour favoriser un sommeil de qualité. Contrairement aux idées reçues, le bain chaud avant d'aller au lit n'est pas recommandé. En effet, il entraîne une élévation de la température corporelle et perturbe l'endormissement. Évidemment, le café et autres molécules psychostimulantes, tout comme l'alcool sont à éviter car elles ont un fort impact négatif sur l'architecture du sommeil (139,140,141).

3.2.2 L'alimentation : un levier important dans la lutte contre le stress

Une alimentation saine et variée est un premier pas dans la lutte contre le stress. En effet, les principaux éléments nécessaires au bon fonctionnement du cerveau humain sont apportés par le biais de l'alimentation. On retrouve tout d'abord le glucose, qui est la principale source d'énergie permettant notre activité cérébrale. Les acides aminés et les lipides ont quant à eux un rôle dans le maintien de la structure de notre cerveau. Enfin, les vitamines, les minéraux et oligo-éléments sont fortement impliqués dans les réactions chimiques cérébrales. Il est également important de noter que les acides aminés participent également à ces réactions (141). Dans la suite de ce travail, nous nous intéresserons de manière non exhaustive aux nutriments jouant un rôle dans la régulation du stress.

3.2.2.1 La vitamine B6

Elle est retrouvée sous différentes formes dont la majoritaire est nommée la pyridoxine. Cette dernière est impliquée dans environ 160 activités enzymatiques distinctes. C'est une vitamine hydrosoluble dite essentielle car l'organisme n'est pas capable de la synthétiser de manière autonome.

La vitamine B6 intervient notamment dans le processus de glycogénolyse (transformation du glycogène en glucose), dans la synthèse des globules rouges et donc dans le transport de l'oxygène ainsi que dans le métabolisme de nombreux acides aminés.

Elle participe également à la synthèse de neurotransmetteurs intervenant dans le maintien d'une fonction cérébrale normale : la sérotonine, la dopamine ou encore la noradrénaline. Des taux normaux de vitamine B6 favorisent donc la régulation du stress (142).

3.2.2.2 La vitamine B9 ou Acide Folique

La vitamine B9 joue un rôle essentiel dans la production de l'ARN, de l'ADN et des acides aminés. Cette vitamine est de plus fortement impliquée dans la croissance cellulaire et notamment du système nerveux central. En effet, les carences en acide folique lors de la grossesse sont à l'origine d'anomalies de fermeture du tube neural, entraînant de graves malformations chez le fœtus. Une supplémentation en vitamine B9 est donc mise en place de manière préventive chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse.

L'acide folique est aussi impliqué dans la synthèse de neurotransmetteurs tels que la sérotonine notamment.

Il a de plus été démontré qu'il existe un risque accru de développer un stress chez un individu présentant une carence en vitamine B9 (143,144).

3.2.2.3 La vitamine B12

Il est tout d'abord intéressant de noter que la vitamine B12 est impliquée dans le métabolisme de la vitamine B9. Leurs activités sont donc liées car la vitamine B12 participe aussi à la multiplication et au développement cellulaire (145).

Une carence en vitamine B12 entraîne entre autres une anémie mégaloblastique ou encore une démyélinisation progressive au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Ceci a alors pour conséquence de générer des dysfonctions neuronales multiples. Les principaux symptômes retrouvés en cas de carence en vitamine B12 sont :

- une dyspnée associée à de la fatigue,
- des troubles moteurs et sensitifs,
- des troubles de l'humeur et de la mémoire.

La carence en vitamine B12 peut donc tout à fait être impliquée dans une mauvaise adaptation au stress (146).

3.2.2.4 La vitamine C ou acide ascorbique

C'est une vitamine très connue notamment pour ses propriétés antioxydantes et pour son implication dans le renforcement du système immunitaire. Elle est souvent employée pour lutter contre la fatigue notamment en période hivernale. La vitamine C est aussi impliquée dans le mécanisme de cicatrisation, de protection de la paroi des vaisseaux sanguins ou encore dans l'assimilation du fer.

Concernant son rôle dans l'adaptation au stress, il faut souligner que la prise de vitamine C n'élimine pas le stress ou la sensation de stress. En effet, elle permet seulement de réguler la réponse physiologique de l'organisme à un stressor et donc de réduire l'impact qu'aura une situation stressante sur un individu (147).

3.2.2.5 Le tryptophane

C'est un acide aminé essentiel qui est notamment métabolisé en sérotonine ou encore en mélatonine (hormone du sommeil). Par conséquent, l'apport de tryptophane par l'alimentation permet indirectement de moduler le taux de ces neurotransmetteurs et leur action. Le tryptophane est donc très important car son action permet de limiter l'apparition de nombreuses maladies telles que les pathologies cardiovasculaires, cognitives, les troubles de l'humeur (anxiété, dépression), les troubles du sommeil et bien d'autres encore.

Une alimentation enrichie en tryptophane peut donc favoriser une diminution du stress ressenti ou encore du risque de dépression chez un individu fragile (148,149).

3.2.2.6 Le zinc

C'est un oligo-élément fortement impliqué dans la croissance et le développement de l'organisme. Le zinc est de plus un élément majeur pour le bon fonctionnement du système neurologique et immunitaire.

En effet, de nombreuses études ont démontré qu'une carence en zinc induit une réponse inflammatoire via une activation aberrante des cellules immunitaires (150). Ceci peut par conséquent conduire à une inflammation chronique à l'origine de pathologies cardiaques, de diabète ou encore de cancer.

Ces mêmes études ont aussi révélé que les personnes déprimées présentent souvent une carence en zinc. Par conséquent, une supplémentation en zinc contribue à réduire le stress oxydant et donc le risque d'inflammation chronique. Ceci peut donc aider l'organisme à combattre les effets d'une situation de stress chez un individu (150,151).

3.2.2.7 Le magnésium

C'est le minéral le plus abondant retrouvé dans l'organisme. Il est localisé en grande quantité au niveau du tissu osseux dont il est un régulateur métabolique. Le magnésium est de plus un élément nécessaire aux fonctions cardiaques, musculaires ou encore nerveuses car il participe à de nombreuses réactions productrices d'énergie.

Le magnésium a donc une fonction de régulateur du système nerveux contribuant à une bonne santé physique et mentale. Ce minéral est de plus un élément qui joue un rôle important dans la stabilisation des membranes lors de l'excitation des fibres nerveuses (152).

Le magnésium possède aussi des propriétés myorelaxantes induisant la diminution du risque de crampes ou de tétanie lors de l'effort sportif (153).

Une cure de magnésium a aussi un effet bénéfique sur la fatigue.

En période de stress, les besoins en magnésium augmentent. En effet, il y a une augmentation du taux de noradrénaline et donc une augmentation de la vigilance : l'individu est sous tension en permanence. Il y a une augmentation de la contractilité musculaire et donc un acheminement de calcium dans les cellules qui chassent le magnésium dans le sang. Ce magnésium sanguin est ensuite éliminé par voie rénale. Cet état de vigilance entraîne de plus une hausse de la consommation d'énergie et donc du besoin en magnésium. Nous pouvons ainsi parler de cercle vicieux : une carence en magnésium peut favoriser un état de stress qui lui-même participe à diminuer le taux de magnésium dans l'organisme (154).

3.2.2.8 Les acides gras oméga-3

Une étude réalisée par l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) sur des rongeurs a montré qu'un faible taux en oméga-3 augmentait le stress chez ces animaux (155).

En effet, une carence en oméga-3 est à l'origine d'une altération de la production d'endocannabinoïdes (impliqués dans le contrôle de la mémoire synaptique) au niveau du noyaux accumbens dans le cerveau, qui est une zone impliquée dans la régulation des émotions et du stress.

La consommation d'oméga-3 permettrait donc une adaptation positive au stress en modulant de manière positive les émotions ressenties par l'individu (155).

3.2.2.9 Adopter une alimentation anti-stress

Lorsqu'un patient se présente au comptoir et déclare être stressé, le pharmacien peut prodiguer des conseils qui vont dans un premier temps concerner les habitudes alimentaires de la personne.

En effet, l'objectif est de faire adopter au patient un régime alimentaire qui réduit l'inflammation ou encore le stress oxydant.

Il faut tout d'abord évoquer les aliments qui favorisent le stress. En effet, la consommation d'alcool, de caféine, de sucreries, de gâteaux ou encore de pâtisseries est à éviter. Les produits transformés tels que les plats préparés sont à bannir des habitudes alimentaires. Le sucre blanc, le sel en quantités excessives ainsi que la consommation régulière de sodas favorisent l'apparition ou le maintien du stress.

Nous avons rapidement évoqué plus haut les principaux nutriments qui participent à diminuer le stress chez un individu. La connaissance des principaux aliments contenant ces nutriments peut permettre au pharmacien d'apporter un premier conseil au patient simple et accessible : adopter une alimentation antistress.

Les aliments riches en vitamines du groupe B à conseiller sont notamment les poivrons, l'ail, les bananes, les céréales et levures alimentaires, les pois chiches ou encore les lentilles. Les vitamines du groupe B sont également retrouvées dans certaines viandes comme le bœuf ou le poulet par exemple.

Pour un apport optimal en oméga-3, il faut consommer des poissons gras tels que du hareng, du maquereau, des anchois ou encore des sardines. On retrouve aussi des oméga-3 dans les avocats, l'huile d'olive, les huîtres, le saumon, le thon ou les noix.

Les aliments riches en magnésium sont les avocats, les bananes, le chocolat, les brocolis, les épinards, les figes sèches, le cassis, les noix et bien d'autres encore.

On retrouve du tryptophane en grandes quantités dans les œufs, la spiruline, les graines de sésame, le tofu, les graines de tournesol, les bulots, le persil séché ou encore le chocolat.

Pour un apport suffisant en zinc, on peut conseiller au patient de consommer des huîtres, du pain de seigle, des fruits de la mer, des graines de courge, de la levure de bière, du parmesan, du quinoa ou encore du cacao par exemple.

Enfin, les principaux aliments riches en vitamine C sont la goyave, le cassis, le persil frais, le piment, le chou frisé, le poivron, le brocolis, la fraise, la papaye, le kiwi et bien évidemment le citron ou encore l'orange (157,158,159).

Il faut souligner que la liste des aliments évoqués ci-dessus n'est pas exhaustive.

L'alimentation est donc un levier important dans le conseil que le pharmacien peut apporter à un patient qui souhaite réguler son stress.

3.3 Apprendre à gérer son stress au quotidien

Bien qu'il n'intervienne pas dans les prises en charge du stress qui seront évoquées dans cette partie, il est important que le pharmacien en connaisse les modalités afin d'être en mesure d'orienter son patient efficacement.

3.3.1 Prise en charge psychologique du stress

3.3.1.1 Les stratégies basées sur le patient

Cette prise en charge passe par de l'information et un accompagnement psychologique.

Le but est ici d'aider le patient à diminuer la perception anxieuse qu'il a de son environnement extérieur. Ainsi, l'individu peut s'adapter plus facilement aux situations quotidiennes rencontrées, ce qui favorise sa santé et son bien-être.

Les professionnels de santé qui interviennent dans ce type de prise en charge sont le plus souvent les psychiatres, les psychologues et les psychothérapeutes.

Cette prise en charge peut se faire de manière individuelle ou en groupe, selon le profil du patient.

Les séances sont élaborées en suivant plusieurs principes de base :

- aider l'individu à faire face aux situations stressantes de la vie,
- favoriser un contrôle émotionnel chez le patient,
- développer des comportements appropriés pour faire face à la vie quotidienne.

Les premières séances sont axées sur l'information et l'éducation du patient par rapport au stress. Le thérapeute rappelle le caractère normal du stress au patient. Le patient est aussi informé du caractère positif que peut avoir le stress en permettant une adaptation aux événements de la vie. Cependant, si ce stress est trop important et non maîtrisé, il a alors un impact négatif sur la santé.

Au cours de ces premières séances, le thérapeute commence donc par questionner le patient : il doit être à l'écoute, faire preuve d'empathie et aider l'individu à mettre des mots sur son stress, à l'identifier. Le patient est donc invité à dire ce qu'il ressent quand il est stressé, et dans quelles situations ce sentiment le submerge.

Le thérapeute définit ensuite avec son patient des objectifs à atteindre ainsi que des solutions pour mieux l'aider à gérer son stress. Le but est ici d'aider l'individu à contrôler sa réaction au stress, qu'elle soit physique, psychologique, émotionnelle ou comportementale (134,159).

- La gestion des réponses physiques (ou physiologiques) au stress : elle passe par des techniques permettant au patient de diminuer les symptômes physiques générés par son stress. On apprend à l'individu des techniques de contrôle respiratoire et musculaire notamment lors de séances de relaxation, de yoga ou encore de sophrologie qui seront développées un peu plus tard (159).
- La gestion des réponses psychologiques : on fait comprendre au patient que ses stratégies d'adaptation au stress ne sont pas correctes et on l'aide à en trouver de nouvelles. Ainsi, le thérapeute fait en sorte que le patient, fort de son expérience sur ses précédentes gestions du stress, fasse un travail sur lui-même pour comprendre ce qui ne fonctionne pas (160).
- La gestion des réponses émotionnelles : en partenariat avec son patient, le thérapeute analyse les émotions ressenties par l'individu lorsqu'il est stressé, et leurs conséquences sur sa santé et son bien-être. Dans ce cas, le but est de faire prendre conscience au patient de ses propres émotions. Le thérapeute lui propose alors ensuite un autre mode d'expression des émotions plus adapté. Par exemple, une personne qui cache ses émotions, qui se replie sur elle-même sera guidée pour mieux exprimer son ressenti, mettre des mots sur ce qu'elle ressent vraiment, lui permettant ainsi d'apaiser ses tensions. Au contraire, un individu dont le stress se manifeste trop clairement (pleurs, colère, irritabilité) doit apprendre à se connaître, et à mieux se contrôler.
- La gestion des réponses comportementales : le but est ici de supprimer les comportements négatifs sur le plan social et sur la gestion de la vie quotidienne. Le thérapeute propose plusieurs solutions à son patient pour l'aider à gérer son temps : mise en place d'emploi du temps et de planning, délégation de tâches, réservation de temps pour manger ou pour se consacrer à des loisirs.

Les conseils sur les habitudes de vie à adopter ont déjà été cités plus haut : optimiser son activité physique, son alimentation et son rythme pour diminuer de manière significative le stress (159).

3.3.1.2 Les stratégies basées sur le stresser ou l'environnement stressant

Le thérapeute peut aussi adopter une approche centrée sur le stresser qui génère les réactions délétères observées chez son patient. Cette approche est étroitement liée avec les éléments évoqués plus haut. Les stressers sont de natures différentes et dépendent des individus : handicap, décès, travail, situation de couple difficile par exemple.

Pour aider son patient, le thérapeute procède en plusieurs étapes :

- identification du ou des facteurs de stress avec le patient,
- mise en place d'une hiérarchisation des stressers,
- priorisation des problématiques à régler,
- identification des ressources personnelles du patient pour faire face à ces différents problèmes,
- mise en place de stratégies plus adaptées pour faire face à la situation de stress,
- évaluation des résultats suite à la mise en place des stratégies.

La gestion du stress est donc extrêmement complexe et doit faire intervenir des professionnels compétents et formés. Le pharmacien d'officine ne met pas en place ce type de prise en charge au comptoir mais peut la proposer. En revanche, il peut tout de même être à l'écoute de ses patients, faire preuve d'empathie et apporter son aide en évoquant les différentes stratégies thérapeutiques existantes (159).

3.3.2 Les approches thérapeutiques alternatives

Avant de mettre en place un traitement médicamenteux, il existe d'autres alternatives considérées comme plus douces permettant au patient de diminuer son stress. La sophrologie, le yoga ou encore l'hypnose sont des solutions couramment employées et qui sont bénéfiques dans certains cas.

3.3.2.1 La sophrologie

La sophrologie est une discipline créée en 1940 par Alfonso Caycedo, un psychiatre.

Elle a pour but l'introduction de la dimension corporelle en plus de la prise en charge psychologique dans l'aide à la gestion du stress. Bien que très répandue, la sophrologie possède peu de données d'efficacité significative dans le traitement du stress. Elle peut cependant participer à une prise en charge globale et trouve tout son intérêt dans le parcours thérapeutique du patient stressé. On retrouve 2 courants principaux en sophrologie aujourd'hui : la sophrologie Caycédienne et la sophrologie généraliste (161). Nous ne traiterons ici que la sophrologie du Docteur Caycedo, qui est la forme la plus répandue et la plus adaptée au stress. La sophrologie est basée sur le principe de la phénoménologie qui consiste en la prise de conscience par le patient de ses émotions, pensées ou sensations. Elle permet à un individu de se sentir mieux par le biais d'exercices de relaxation et d'activation du corps et de l'esprit.

Ces exercices seront adaptés à chaque personne et permettent d'isoler les pensées génératrices de stress pour mieux les contrôler. Une pratique régulière de la sophrologie favorise l'auto-perception positive du corps. C'est une discipline orientée sur le patient dans sa globalité, et non sur le stress en lui-même. Ainsi, une personne excédée d'évoquer en permanence sa source de stress peut trouver refuge dans la sophrologie.

La sophrologie offre donc un accompagnement et aide le patient à avoir de l'estime pour lui-même, lui permettant de mieux s'adapter à son stress (162).

Déroulement d'une séance type de sophrologie :

On retrouve 5 phases dans une séance :

- La phase d'information : le sophrologue et les participants discutent du déroulement de la séance et des exercices qui seront réalisés. Des objectifs à atteindre sont définis et tiennent compte des particularités de chaque individu (âge, situation pathologique par exemple).
- La phase de relaxation : le sophrologue parle lentement, calmement afin de diminuer la tension accumulée par les participants. Des exercices de relaxation musculaire sont proposés afin de permettre aux participants de prendre conscience de leurs sensations corporelles : équilibre, respiration et tension musculaire entre autres. Cette phase a pour

but de provoquer un relâchement total chez le patient afin de le rendre réceptif aux phases suivantes.

- La phase de travail sur la conscience : elle correspond à l'ensemble des exercices physiques et mentaux proposés par le sophrologue pour travailler sur la conscience des participants. Ces exercices peuvent par exemple consister à prendre des postures particulières, à rythmer sa respiration ou encore imaginer des situations décrites par le sophrologue. On retrouve au cours de cette phase une implication active du patient qui ressent des sensations et des émotions. Des pauses sont effectuées entre chaque exercice : les participants se mettent en position assise sur une chaise afin de confirmer et renforcer les résultats obtenus dans les exercices précédents. Pour finir, le sophrologue met en place une consolidation globale de tous les phénomènes ressentis par les participants au cours de tous les exercices réalisés. Ceci permet de faire un point général avec les participants sur tout ce dont ils ont pris conscience au cours de la séance.
- La phase de remise en tension : c'est la phase de reprise du tonus musculaire nécessaire à la reprise de la vie quotidienne. Elle correspond à un étirement progressif de l'ensemble du corps en commençant par les pieds.
- La phase de description du phénomène vécu : chaque participant décrit avec le support de son choix (parole, écrit, geste, dessin) tout ce qu'il a ressenti au cours de la séance. Ceci permet au sophrologue de déterminer les objectifs de la prochaine séance.

Une étude sur des étudiants a montré une réduction du stress significative chez ceux qui ont suivi régulièrement des séances de sophrologie. En effet, ces dernières permettent à l'individu de prendre conscience de ses capacités et donc de mieux s'adapter à un stress. Il faut tout de même noter que le patient doit être volontaire et croire en la technique pour que des résultats soient observés (163).

3.3.2.2 Le yoga thérapeutique

Le yoga thérapeutique est défini comme l'application de postures et de pratiques du yoga au traitements d'états de santé. Le yoga est une pratique ancienne et complexe ancrée dans la

philosophie indienne. Le yoga habituellement pratiqué consiste à réaliser des exercices physiques et des techniques de respiration en association à de la méditation. Le yoga se pratique de différentes manières. Les pratiques peuvent être douces ou exigeantes sur le plan physique. Il n'y a pas de risques particuliers dans la pratique du yoga : les enfants, les femmes enceintes ou encore les personnes âgées peuvent tout à fait participer à des séances qui sont adaptées en conséquence. C'est une discipline intéressante lorsque la prise médicamenteuse est bridée par la situation physiologique du patient (164).

Dans le cas du stress, le yoga thérapeutique participe à la réduction et au soulagement des souffrances psychologiques et physiques ressenties. Les pratiques yogiques améliorent la force musculaire, la souplesse du corps, la fonction respiratoire et cardiovasculaire notamment. C'est une discipline souvent proposée dans le parcours de prise en charge des états anxieux ou encore de la dépression par exemple. Une étude menée en 2019 et publiée dans le Journal of General Internal Medicine a montré que le yoga est bénéfique dans la réduction du stress ou encore dans l'amélioration du sommeil (165). Tout comme la sophrologie, c'est une discipline qui participe à améliorer la confiance en soi et l'image corporelle. Une séance de yoga est toujours personnalisée : elle dépend de l'individu et de ses besoins. Le yoga intervient dans un contexte où l'approche purement médicale n'est pas efficace à 100% pour couvrir les besoins émotionnels, intellectuels et la personnalité d'un individu (166).

3.3.2.3 L'hypnose

L'hypnose est une technique ancienne utilisée en occident depuis plusieurs siècles. Le sujet est plongé dans un état de conscience hypnotique le rendant indifférent à son environnement extérieur et le sensibilisant fortement à la suggestibilité.

Dans le cadre du stress, l'hypnose peut servir au patient à renforcer ses ressources internes pour lutter contre une réaction négative à une situation stressante. L'hypnose est de plus connue pour participer à réduire les phénomènes d'anxiété et de dépression ainsi que les troubles du sommeil (167).

Il faut savoir que l'hypnose est utilisée dans un grand nombre de situations différentes : hypnosédation pour une anesthésie, hypnoanalgésie pour diminuer une souffrance, hypnothérapie pour lutter contre des troubles psychologiques et bien d'autres encore (167).

Les mécanismes de l'hypnose sont encore étudiés mais selon plusieurs recherches, l'hypnose aurait un effet thérapeutique potentiel notamment en anesthésie (168).

L'hypnose peut par conséquent être proposée à un patient réceptif dans le cadre du traitement du stress, bien que peu d'éléments garantissent une efficacité totale dans cette indication.

Par conséquent, les pratiques évoquées précédemment peuvent être proposées à un patient stressé en plus de la solution médicamenteuse pure. Le stress doit en effet être pris en compte dans sa dimension physique, psychologique et émotionnelle. La prise en charge est complexe et spécifique à chaque individu qui sera plus ou moins réceptif en fonction de sa situation ou encore de ses croyances personnelles.

3.4 Approche pharmacologique du stress

Les thérapies alternatives énoncées précédemment peuvent ne pas être suffisantes pour aider un individu à maîtriser correctement son stress. L'introduction de médicaments est donc parfois nécessaire pour une prise en charge optimale. Les différentes solutions proposées au patient ne sont pas exclusives et se complètent souvent, garantissant au patient un soulagement de son stress sur le long terme.

3.4.1 Notions générales

Lorsque le stress du patient ne peut être maîtrisé par des stratégies naturelles ou alternatives, il est nécessaire de lui conseiller une consultation médicale au cours de laquelle un traitement pharmacologique pourra être mis en place. En effet, les traitements utilisés dans le cadre d'un stress invalidant ou d'une anxiété sont les antidépresseurs de la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ou encore les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA).

Les anxiolytiques tels que les benzodiazépines ou l'hydroxyzine, un antihistaminique sédatif sont aussi une solution de choix. Enfin, il existe d'autres anxiolytiques tels que la buspirone ou l'étifoxine qui sont moins fréquents, mais néanmoins efficaces dans certaines situations (169). Nous passerons en revue ces différentes classes thérapeutiques en mentionnant leurs principales indications, effets indésirables et contre-indications fréquents ainsi que leurs potentielles interactions médicamenteuses.

3.4.2 Les antidépresseurs dans le traitement du stress

3.4.2.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les molécules de cette classe thérapeutique ont un mécanisme d'action reposant sur l'inhibition pré-synaptique de la recapture de la sérotonine par blocage du transporteur de la sérotonine. Par conséquent, la sérotonine reste plus longtemps dans la fente synaptique et active de manière prolongée ses récepteurs. Le rôle principal de la sérotonine est de réguler l'humeur. C'est un neurotransmetteur qui agit sur plusieurs types de récepteurs répartis de manière conventionnelle en 7 familles : 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇. Il est important de noter qu'il existe dans chaque famille de nombreux sous-types de récepteurs. Le sous-type de récepteur répondant le mieux pour lutter contre la dépression serait le 5-HT_{1A}. Les autres récepteurs de cette famille sont impliqués dans le mécanisme d'autres médicaments comme la buspirone par exemple.

Les ISRS sont principalement utilisés dans le cadre du traitement des Épisodes Dépressifs Caractérisés (EDC). Cependant, certaines molécules ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans d'autres indications.

C'est le cas pour l'escitalopram, la paroxétine ou encore la sertraline qui sont indiqués dans le traitement des troubles d'anxiété généralisée ou d'anxiété sociale notamment.

La paroxétine et la sertraline sont indiquées dans le traitement du stress post-traumatique.

Le traitement par ISRS n'a pas d'action immédiate, il est donc important d'indiquer au patient qu'un délai est nécessaire pour en ressentir les effets.

Il faut de plus savoir que les ISRS sont métabolisés par le foie et le rein en passant notamment par les cytochromes P450, ce qui sera à l'origine de certaines interactions médicamenteuses.

Les effets indésirables fréquents retrouvés avec cette classe pharmacologique sont les suivants :

- troubles digestifs : nausées, vomissements ou encore constipation,
- insomnies,
- céphalées,
- transpiration,
- baisse de la libido,
- troubles de l'humeur,
- risque de suicide,
- syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal,

- syndrome sérotoninergique : il peut être lié à un surdosage ou à une interaction médicamenteuse et provoque de sérieux troubles. Il est caractérisé par un ensemble de symptômes digestifs (diarrhées), végétatifs (hypersudation, troubles thermiques, dysrégulation de la tension), moteurs (tremblements) et neuropsychiques (agitation, délire et éventuellement coma). Le syndrome sérotoninergique nécessite une hospitalisation en urgence et peut conduire au décès du patient en cas d'absence de prise en charge.

Les principales interactions médicamenteuses des ISRS concernent :

- Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) : ces molécules ont pour fonction l'inhibition de la Monoamine Oxydase (MAO) responsable de la dégradation des monoamines telles que la sérotonine et les catécholamines notamment. Un traitement concomitant avec un ISRS accroît donc le risque de surdosage et donc de syndrome sérotoninergique.
- Le millepertuis : c'est un inducteur enzymatique qui augmente l'activité de certaines isoenzymes du cytochrome P450, ce qui entraîne une augmentation de l'élimination hépatique des ISRS et donc une perte d'efficacité.
- Les agonistes sérotoninergiques : utilisés en tant qu'antimigraineux, ces molécules participent à l'augmentation des taux de sérotonine et donc au risque de surdosage (170,171,172).

3.4.2.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA)

Les molécules de cette classe thérapeutique inhibent la recapture de la sérotonine par blocage du transporteur de ce neurotransmetteur, mais aussi la recapture de la noradrénaline (NAD) par blocage du transporteur de la noradrénaline (NAT). Cette action de blocage sur le NAT entraîne aussi une augmentation du taux de dopamine au niveau cérébral.

Les molécules d'intérêt dans le traitement du stress et de l'anxiété sont la venlafaxine et la duloxétine. Cette inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline a pour objectif la normalisation des taux de ces neurotransmetteurs pour diminuer leur impact sur le stress du patient.

Il est important de noter que la métabolisation des IRSNA est réalisée au niveau hépatique, avec des disparités selon les molécules, mais leur élimination est essentiellement rénale.

Par conséquent, l'emploi des molécules de cette classe thérapeutique doit se faire avec précaution chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

De plus, si l'emploi de la duloxétine chez l'enfant et l'adolescent est déconseillé mais cependant possible, l'utilisation de la venlafaxine dans cette même catégorie de patients est contre-indiquée.

Les effets indésirables des IRSNA sont similaires à ceux décrits pour les ISRS avec un risque de trouble hypertensif en plus pour les IRSNA. Ces similarités s'expliquent par des mécanismes d'action qui se ressemblent.

Les interactions médicamenteuses sont donc équivalentes.

Il faut de plus noter qu'une légère hausse de la tension artérielle peut apparaître à l'initiation du traitement par IRSNA avec une normalisation du système nerveux sympathique au bout de quelques semaines (172,173).

Le tableau suivant (Tableau 2) présente les différentes molécules existantes dans la classe des ISRS et des IRSNA :

Médicaments antidépresseurs	
Classe pharmacologique	DCI
<p style="text-align: center;">ISRS <i>Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxétine • Paroxétine • Fluvoxamine • Sertraline • Citalopram • Escitalopram
<p style="text-align: center;">IRSNa <i>Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Milnacipran • Duloxétine • Venlafaxine

Tableau 2 : Liste des ISRS et IRSNA (172).

Ainsi, nous voyons ici que la prise d'antidépresseurs dans le cadre du stress commence à être de plus en plus répandue avec une préférence pour certaines molécules efficaces. Ce traitement vise à réguler les taux de neurotransmetteurs impliqués dans la réaction au stress. Ces antidépresseurs sont souvent prescrits en association avec des anxiolytiques. En effet, les ISRS et IRSNa améliorent l'humeur du patient sur le long terme et contribuent à réduire le niveau de stress et les anxiolytiques apaisent le système nerveux en situation de stress aigu.

3.4.3 Les anxiolytiques dans le traitement du stress

Comme nous venons de le voir, les antidépresseurs employés pour lutter contre le stress sont souvent utilisés en association avec les anxiolytiques. Les molécules de cette classe sont en effet utilisées dans de nombreuses situations pathologiques en raison de leurs propriétés calmantes et sédatives principalement. La partie suivante fait état des principales classes thérapeutiques employées pour lutter contre le stress.

3.4.3.1 Les benzodiazépines

Ce sont des molécules couramment utilisées dans le traitement du stress, des états anxieux importants ou encore des troubles du sommeil.

Les benzodiazépines agissent sur les récepteurs couplés aux récepteurs GABA_A. En se fixant à ces récepteurs, les benzodiazépines potentialisent l'action du GABA, un neurotransmetteur impliqué dans l'inhibition des fonctions nerveuses. L'action des benzodiazépines est anxiolytique, sédative, myorelaxante, anticonvulsivante mais aussi amnésiante.

L'activité anxiolytique est significativement importante et permet de soulager des états de stress, d'alerte ou encore de crainte qui dépassent les ressources du patient. La rapidité d'action des molécules de cette famille en font une solution de choix pour soulager un patient dans de brefs délais.

L'activité sédative n'est que de courte durée, les benzodiazépines sont moins performantes que d'autres molécules hypnotiques qui sont donc employées préférentiellement pour favoriser l'endormissement et le sommeil.

Le but de la prescription de benzodiazépines est d'apaiser les tensions de l'organisme pour aider le patient à surmonter son stress. Cependant, les durées de prescription recommandées pour traiter un état de stress ne doivent pas excéder 12 semaines car les effets bénéfiques ont tendance à disparaître au cours de ce laps de temps pour ne laisser place qu'aux effets indésirables.

En raison de leur activité myorelaxante, les benzodiazépines sont strictement contre-indiquées chez l'insuffisant respiratoire et le myasthénique. Elles sont aussi contre-indiquées chez la femme enceinte.

Les effets indésirables dépendent des propriétés des benzodiazépines (174) :

- Troubles de la mémoire : ils interviennent lorsque les molécules sont prises à fortes doses et ne concernent que la mémoire épisodique. Cet effet amnésiant peut avoir un intérêt thérapeutique, mais peut cependant devenir un handicap pour le patient dans sa vie quotidienne. Les personnes âgées sont particulièrement touchées par cet effet.
- Phénomènes de dépendance : ceux-ci sont observés même en absence de surdosage et particulièrement quand le traitement se prolonge sur une trop longue durée. Un syndrome de sevrage peut donc être observé en cas d'arrêt brutal. Ce syndrome se manifeste par de multiples symptômes qu'il faut savoir différencier d'un état anxieux : irritabilité, tension, tremblements, douleurs musculaires, convulsions, transpiration, nausées, céphalées ou encore photophobie par exemple. Le sevrage en benzodiazépines doit donc être progressif et maîtrisé par un professionnel de santé.
- Troubles psychiatriques et comportementaux : plus rarement, une agressivité paradoxale a pu être observée chez certains patients. Une somnolence diurne peut aussi apparaître avec des troubles de la vigilance.
- Troubles de l'équilibre : les benzodiazépines augmentent le risque de chutes. Leur emploi doit donc être évité le plus possible chez les personnes âgées.

Bien que très important dans la prise en charge du stress, l'usage des benzodiazépines doit se faire avec précautions. Pour limiter les nombreux risques de ces molécules, il est préférable de restreindre la durée de prescription, de planifier un arrêt progressif tout en informant le patient des différents symptômes pouvant apparaître et d'utiliser la dose thérapeutique la plus faible possible (172,175).

Le tableau (Tableau 3) suivant présente les différentes molécules existantes dans la classe des benzodiazépines :

Médicaments anxiolytiques	
Classe pharmacologique	DCI
Benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> • Diazépam • Alprazolam • Bromazépam • Clobazam • Clorazépate • Lorazépam • Oxazépam • Nordazépam • Clotiazépam • Loflazépate

Tableau 3 : Liste des benzodiazépines (172).

3.4.3.2 L'hydroxyzine

C'est un antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine qui présente aussi une action antagoniste vis-à-vis des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, lui attribuant par conséquent des propriétés anticholinergiques.

L'hydroxyzine est indiquée dans le traitement des symptômes de l'anxiété et du stress associés aux névroses. Cet emploi dans ces indications a été prouvé par de très nombreux essais cliniques (176). C'est une molécule relativement bien tolérée qui a la particularité de ne pas générer de dépendance, ce qui est un atout majeur par rapport aux benzodiazépines. L'arrêt de l'hydroxyzine ne provoque donc pas de syndrome de sevrage.

L'activité anxiolytique de l'hydroxyzine est prédominante par rapport à ses propriétés anticholinergiques, sédatives ou encore antiémétiques.

L'emploi de cette molécule est possible dans le domaine de la pédiatrie.

En raison de ses différentes propriétés, il existe plusieurs contre-indications à la prise d'hydroxyzine : risque de glaucome, risque d'adénomes de la prostate, porphyrie ou encore risque de torsades de pointe.

Les effets indésirables de ce médicament sont relativement nombreux et principalement dus à ses propriétés. On retrouve par exemple des troubles de l'accommodation, une xérostomie, de la constipation, des nausées, de la somnolence, des troubles du comportement, des troubles cutanés mais aussi des troubles cardiaques. Le risque de torsades de pointe est majeur lorsqu'un

individu est traité par de l'hydroxyzine. Le patient doit consulter son médecin ou son pharmacien en cas de doute (176,177).

3.4.3.3 La buspirone

C'est un anxiolytique particulier car il est dit sérotoninergique et possède une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} dont il est un agoniste partiel (178).

Tout comme pour les ISRS, le délai d'apparition des effets de la buspirone est de l'ordre de quelques semaines car il est étroitement lié au délai de diminution du tonus sérotoninergique.

C'est une molécule avec des atouts majeurs car elle ne génère pas de dépendance, pas de sédation ni d'effet amnésiant ou myorelaxant.

La buspirone traite plutôt les symptômes psychiques et non physiques du stress, ce qui restreint son emploi.

C'est un médicament indiqué notamment dans l'anxiété sous de nombreuses formes et notamment réactionnelle ou liée à des névroses.

Les effets indésirables de la buspirone sont faibles et seront observés sous forme de nausées, vertiges ou encore de céphalées.

En l'absence de données suffisantes, son administration n'est pas recommandée chez la femme enceinte (169,178).

3.4.3.4 L'étifoxine

Cette molécule appartient aussi à la famille des anxiolytiques et est indiquée dans le traitement des manifestations psychosomatiques du stress.

L'étifoxine possède un mécanisme d'action basé sur son interaction avec le récepteur GABA_A de manière directe (fixation sur le récepteur) et indirecte (activation de neurostéroïdes ayant un effet de modulateur allostérique positif sur le récepteur GABA_A). Le délai d'action de ce médicament est long, ce qui rend sa prise inadaptée lorsque les symptômes de stress ou d'anxiété doivent être soulagés rapidement.

C'est une molécule souvent prescrite lorsque les benzodiazépines ne sont plus suffisamment efficaces chez le patient.

La métabolisation de l'étifoxine étant au niveau du foie et du rein, les insuffisants hépatiques et rénaux ne pourront pas être traités par cette molécule.

Les principaux effets indésirables observés sont des troubles cutanés, hépatiques et digestifs comme des diarrhées ainsi qu'une somnolence diurne.

En 2020, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis défavorable au remboursement de l'étifoxine jugeant qu'il n'y avait aucune démonstration de son efficacité par rapport à un placebo.

L'étifoxine n'est donc pas un traitement prescrit en première intention, mais doit être plutôt considérée comme une alternative en cas d'échec des autres solutions thérapeutiques (179,180). Les traitements pharmacologiques pour lutter contre l'anxiété et le stress sont fréquemment utilisés et permettent aux patients de surmonter des événements stressants de la vie. Cependant, ces molécules ne doivent pas être utilisées de manière abusive et la durée du traitement doit être la plus courte possible. Le pharmacien d'officine est un interlocuteur majeur pour informer le patient sur les différents traitements qui l'aideront à lutter contre son stress mais aussi pour le mettre en garde vis-à-vis des risques d'une mauvaise utilisation de ces molécules.

3.5 Prise en charge non pharmacologique du stress

Même si la majorité des traitements pharmacologiques pour lutter contre le stress sont soumis à une prescription médicale, le pharmacien peut néanmoins proposer d'autres alternatives à un patient stressé. Nous choisirons dans cette partie de traiter les solutions dites « douces » permettant de traiter un stress léger ou modéré. Nous aborderons dans un premier temps l'emploi de l'homéopathie pour lutter contre le stress avant de traiter la phytothérapie pour finir par discuter de l'utilité de l'aromathérapie dans l'indication du stress.

3.5.1 La place de l'homéopathie dans le traitement du stress

3.5.1.1 Notions générales

L'homéopathie est une alternative à ne pas négliger dans la prise en charge du stress. En effet, les traitements homéopathiques ne présentent aucun risque d'utilisation, aucun effet indésirable ni aucune accoutumance. Le pharmacien d'officine peut donc tout à fait conseiller la prise d'homéopathie pour lutter contre le stress à une femme enceinte, une personne âgée traitée par

de nombreux médicaments ou encore à un enfant. Le conseil homéopathique est en revanche centré sur l'individu et non sur le stresser. Il faut donc dans un premier temps questionner le patient sur ses émotions, son ressenti vis-à-vis du stress afin d'établir son « profil homéopathique ». Il convient par la suite de sélectionner des souches homéopathiques adaptées aux symptômes de l'individu (181).

Il faut cependant rester prudent : il n'existe aucune preuve significative permettant d'affirmer que l'homéopathie est efficace. Son mode de fonctionnement reposerait plutôt sur l'effet placebo. C'est d'ailleurs pour cette raison que les produits homéopathiques ont été déremboursés. Le pharmacien d'officine doit donc orienter le patient vers son médecin généraliste lorsqu'il juge que le stress ressenti nécessite une prise en charge plus aboutie (182). Nous passerons en revue dans la suite de ce travail les principales souches homéopathiques que l'on peut conseiller à un patient stressé et les symptômes ciblés.

3.5.1.2 Quelques souches homéopathiques anti-stress

- **Argentum nitricum**

C'est une souche élaborée à partir de nitrate d'argent. Elle est utilisée dans des situations variées telles que les pharyngites, les laryngites, les diarrhées et ulcères gastro-duodénaux ou encore les conjonctivites.

Dans le cadre du stress, l'Argentum nitricum peut être conseillé à un individu qui se sent stressé par anticipation d'un événement. Ce cas peut concerner un étudiant qui doit passer des examens prochainement par exemple.

Le plan de prise que l'on peut mettre en place est le suivant : Argentum nitricum 30 CH à une dose par semaine pendant 3 mois. Ceci peut être complété par la prise de 5 granules d'Argentum nitricum 30 CH au moment où l'individu ressent un trac (183).

- **Aconitum napellus**

C'est une souche préparée à partir d'une plante retrouvée en grande quantité dans les Pyrénées : l'Aconit napel. Les indications thérapeutiques de cette souche sont multiples : douleur, fièvre, insolation, troubles cardiovasculaires ou encore dans les saignements.

Dans le cadre du stress, l'Aconitum napellus peut être conseillé pour un patient qui ressent une angoisse brutale avec de multiples symptômes : palpitations, hypertension, fièvre, panique.

Concernant la posologie, une dose en 30 CH par semaine pour calmer les symptômes cardiovasculaires est indiquée. On peut de plus conseiller au patient de prendre une dose de 15 CH en cas de stress brutal et intense à renouveler autant de fois que nécessaire (183).

- **Ignatia amara**

L'Ignatia Amara est obtenue à partir d'une fève d'un arbuste retrouvé dans les Philippines : le Strychnos ignatii.

C'est un traitement homéopathique très utilisé dans le cadre du stress car il est indiqué pour lutter contre l'insomnie, l'anxiété, la nervosité ou encore les bouffées de chaleur. De manière plus générale, c'est une souche que peut conseiller le pharmacien lorsque le patient a tendance à somatiser son stress où lorsqu'il développe des pathologies liées au stress comme la dépression notamment.

La posologie est variable en fonction des symptômes. À titre d'exemple, pour une réaction liée au stress, la prise d'Ignatia amara 7 CH à raison de 5 granules plusieurs fois par jour est recommandée (184).

- **Gelsemium sempervirens**

Le Gelsemium est une souche homéopathique très répandue en pharmacie. Issu du Jasmin jaune, un arbuste vivace originaire des États-Unis, le Gelsemium est indiqué dans de nombreuses situations : fièvre, trac, anxiété, migraines, grippe ou encore dans l'accouchement. C'est une souche qui cible les individus ayant tendance à être sensibles et à ressentir des émotions fortes.

Ainsi, lorsque le patient est stressé à cause d'un choc émotionnel ou d'un trac, le pharmacien peut lui conseiller la prise de Gelsemium sempervirens à 9 CH ou 15 CH en fonction de l'intensité des symptômes. La prise est généralement limitée à une fois le matin, mais peut tout à fait être renouvelée si besoin (183).

- **Nux vomica**

Cette souche est élaborée à partir de la graine du vomiquier, un arbre originaire d'Asie. Comme pour les autres souches évoquées précédemment, ses indications sont multiples mais le Nux vomica est principalement conseillé dans le cadre des états vomitifs notamment lors du mal de transports ou encore en cas de troubles digestifs.

Par ailleurs, c'est une souche qui peut prendre tout son sens dans le cadre d'un état de stress et particulièrement lorsque l'individu présente des troubles du comportement comme de l'irritabilité, de la colère ou encore de l'agressivité liés à une sensation de surmenage.

Dans cette indication, les dilutions à proposer sont le Nux vomica en 15 CH et 30 CH pour une posologie de 5 granules par prise à renouveler plusieurs fois par jour si le besoin se fait sentir (184).

3.5.1.3 Quelques exemples de médicaments homéopathiques anti-stress

Si le pharmacien n'est pas familier avec l'homéopathie, il existe des spécialités homéopathiques anti-stress composées de plusieurs souches qui peuvent être aisément conseillées à un patient stressé. Deux spécialités sont majoritairement retrouvées en pharmacie.

- **Le Sédatif PC®**

C'est un médicament homéopathique indiqué dans le cadre des états anxieux ou émotifs ainsi que dans les troubles mineurs du sommeil.

Il est composé de plusieurs souches :

- Aconitum napellus 6 CH.
- Belladonna officinalis 6 CH.
- Chelidonium majus 6 CH.
- Valeriana officinalis 4 CH.
- Viburnum opulus 6 CH.

La forme sublinguale de ce produit le rend facile à administrer, que ce soit aux adultes ou encore aux enfants.

C'est une solution de choix pour les patients de groupes fragiles : personnes âgées, enfants à partir de 1 an ou encore femmes enceintes.

Le pharmacien doit toutefois garder à l'esprit que chez les plus jeunes enfants, une anxiété émotive trop importante ou des troubles du sommeil doivent nécessiter une consultation médicale.

La posologie est de 2 comprimés par prise 3 fois par jour.

Chez les enfants de 1 à 6 ans, les comprimés doivent être dilués dans de l'eau pour éviter le risque de fausse route (185).

- **Le Zénalia®**

C'est un médicament homéopathique qui est habituellement utilisé en cas d'appréhension, de trac ou encore d'anxiété associée à des effets néfastes sur l'organisme : diarrhées, tremblements ou encore palpitations.

Les souches composant le Zénalia® sont les suivantes :

- Gelsemium sempervirens 9 CH.
- Ignatia amara 9 CH.
- Kalium phosphoricum 15 CH.

Contrairement au Sédatif PC®, le Zénalia® est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.

La posologie usuelle est de 1 comprimé matin et soir à prendre dès l'apparition des premiers signes de stress (186).

L'homéopathie est donc un moyen sûr en première indication pour traiter le stress chez un patient. Son risque extrêmement faible de générer des effets indésirables est un avantage, tout comme la possibilité de la conseiller à une grande partie de la population.

Le pharmacien doit cependant rappeler à son patient que le traitement doit être pris sur une courte durée. En effet, si le stress perdure au-delà de 15 jours, il est nécessaire de consulter un médecin pour explorer le trouble plus en profondeur.

3.5.2 La place de la phytothérapie dans le traitement du stress

3.5.2.1 Notions générales

La phytothérapie est une autre alternative intéressante dans le traitement du stress. Son emploi peut être complémentaire à l'usage de médicaments traditionnels. Il faut toutefois être très vigilant aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables chez certains patients. En effet, contrairement à un médicament classique dont la substance active a été synthétisée et donc identifiée pour un effet donné, une plante est caractérisée par le nombre important de ses composants actifs qui se potentialisent ou agissent en synergie. Ainsi, on peut évoquer en phytothérapie une notion majeure, l'effet *totum*, selon laquelle une plante agit par le biais de l'ensemble de ses composants. Par conséquent, ces multiples effets ne doivent pas être sous-estimés, et un avis spécialisé doit être demandé en cas de doute.

L'efficacité des produits de phytothérapie est partiellement démontrée. En effet, les essais cliniques randomisés, comparés et de taille suffisante sont très coûteux à mettre en place et la grande majorité des fabricants n'a pas les moyens de les réaliser. Cependant, il est intéressant de noter que quelques plantes telles que la valériane, le millepertuis ou encore le saule blanc ont démontré leur efficacité dans des études rigoureuses et fiables (187). Le caractère hasardeux de l'efficacité de la phytothérapie génère malheureusement de la suspicion chez beaucoup de professionnels de santé qui évitent donc de les conseiller ou de les prescrire.

Dans le cadre du stress, les plantes employées sont utilisées pour leurs propriétés adaptogènes et pour leurs propriétés sédatives. Une plante adaptogène est utilisée pour sa capacité à favoriser le retour de l'organisme vers un état d'équilibre. Une plante sédative permet de diminuer les effets du stress chez le sujet (188).

3.5.2.2 Quelques exemples de plantes anti-stress

- **La valériane et l'eschscholtzia**

La valériane est une plante à fleurs dont la racine est séchée et utilisée en phytothérapie. Elle est employée dans de nombreuses indications : anxiété, stress, insomnie ou encore fatigue chronique. Bien que très courante et présente dans de nombreux compléments alimentaires, l'usage médicinal de la valériane n'a pas été approuvé par la FDA (Food and Drug

Administration) notamment. La valériane ne doit donc pas être utilisée à la place d'un médicament prescrit par le médecin.

Quelques précautions sont à prendre avant de débiter un traitement par de la valériane. Cette plante ne doit pas être consommée en cas de grossesse ou d'allaitement car il n'y pas d'informations sur les potentiels effets néfastes sur le bébé à naître. En cas d'intervention chirurgicale, la prise de valériane doit être stoppée 2 semaines avant car cette plante peut potentialiser l'effet de certains produits utilisés pour l'anesthésie. En raison de ses propriétés sédatives, la conduite est déconseillée après la prise de valériane. Le pharmacien doit de plus conseiller au patient d'éviter la prise de tout autre médicament ou complément alimentaire générant de la somnolence.

La valériane peut générer des effets indésirables dont les plus courants sont des céphalées, des maux d'estomac, des troubles de la pensée, des modifications du comportement ou encore de la somnolence au cours de la journée. Un avis médical est nécessaire dans ces cas de figures (189).

L'eschsoltzia est une plante dont les parties aériennes sont utilisées pour un usage thérapeutique. De manière générale, les médicaments ou compléments alimentaires à base d'eschsoltzia sont disponibles en prise par voie orale.

L'EMA (Agence européenne du médicament) indique que cette plante peut être utilisée pour réduire les symptômes légers du stress et pour favoriser le sommeil (190). L'utilisation de cette plante n'est destinée qu'à l'adulte. Il n'y a pour l'instant aucun effet indésirable rapporté à propos des produits contenant de l'eschsoltzia (190).

La valériane et l'eschsoltzia sont donc caractérisées par leurs propriétés sédatives, anxiolytiques et hypnotiques. Une étude observationnelle réalisée sur 36 patients prenant une association de valériane et d'eschsoltzia tous les soirs pendant un mois a démontré une efficacité significative sur la réduction de l'insomnie et du stress (191).

- **La rhodiola**

C'est une plante populaire en Russie, en Scandinavie et dans de nombreux autres pays. Les extraits de racines de la rhodiola ont un impact bénéfique sur les niveaux de neurotransmetteurs, l'activité du système nerveux central ou encore la fonction cardiovasculaire. C'est une plante qui est utilisée pour stimuler le système nerveux, diminuer le stress et la dépression et augmenter la productivité notamment. Dans le cadre du stress, elle est donc considérée comme une plante adaptogène car elle permet à l'individu de surmonter son stress en réajustant son

équilibre mental et en boostant ses capacités cognitives. Il a été également démontré que la rhodiole possède des propriétés antioxydantes mais aussi anti-carcinogènes (192).

- **La passiflore**

C'est une plante originaire du Mexique et d'Afrique du Sud. Les parties utilisées sont les feuilles ainsi que les fleurs et les fruits. De manière générale, la passiflore est indiquée dans la lutte contre les troubles du sommeil causés par un état anxieux. On peut de plus s'en servir pour réduire les palpitations et de manière plus globale les manifestations somatiques liées au stress, à l'anxiété. Concernant l'efficacité de cette plante, elle ne repose pas sur suffisamment d'études cliniques solides, mais son utilisation traditionnelle démontre un effet bénéfique sur les patients qui en consomment (193).

De plus, plusieurs études ont été réalisées et ont démontré une efficacité significative de la passiflore sur le stress parfois même en comparaison à l'emploi de certaines benzodiazépines comme l'oxazépam. Cet effet a cependant disparu 1 semaine après l'arrêt du traitement (194). Quelques effets indésirables ont été observés suite à la prise de passiflore : nausées, vomissements ou encore des troubles digestifs. L'effet sédatif de cette plante réclame de la prudence quant à la conduite. Cet effet est aussi à l'origine de précautions à prendre lorsque la passiflore est utilisée en association avec d'autres traitements entraînant une sédation et une somnolence : les somnifères, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques ou encore les antiépileptiques par exemple. La passiflore peut de plus interagir avec d'autres plantes telles que l'ail, le gingembre, le millepertuis ou encore la valériane.

L'usage de la passiflore est de plus déconseillé chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que chez l'enfant de moins de 12 ans (193).

- **L'aubépine**

C'est une plante dont la partie utilisée en phytothérapie est la fleur ou encore les baies rouges. On l'utilise sous forme d'extrait pour soulager notamment la nervosité, les troubles légers du sommeil ainsi que les palpitations et autres troubles cardiovasculaires.

De nombreuses études cliniques confirment les bénéfices de l'emploi de l'aubépine sur la fonction cardiovasculaire. En revanche, il n'y a que très peu d'études sur son action sur la nervosité. Néanmoins, son utilisation peut participer à diminuer les manifestations fonctionnelles du stress notamment au niveau cardiaque (195).

Il n'existe pas de contre-indications particulières à l'utilisation de l'aubépine. Il faut seulement garder à l'esprit que des troubles cardiaques associés à une nervosité excessive doivent faire l'objet d'une consultation médicale en cas de doute. Il n'y a pas non plus d'interactions de l'aubépine avec d'autres médicaments, ce qui en fait donc une plante relativement simple à conseiller.

En raison d'une absence de données, l'aubépine est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant (196).

Par conséquent, la phytothérapie peut être utilisée dans le traitement d'un état de stress, mais le pharmacien doit rester vigilant lorsqu'il conseille cette solution. En effet, la phytothérapie n'a pas vocation à remplacer un traitement médicamenteux de synthèse prescrit par un médecin mais vise à le compléter, en ayant conscience des effets et interactions existants.

De nombreux compléments alimentaires associant plusieurs plantes à d'autres composés comme du magnésium ou encore du zinc par exemple existent sur le marché. Connaître les différentes plantes et leurs particularités favorise un conseil éclairé et adapté à chaque patient. Bien entendu, une consultation médicale doit être envisagée en cas de doute.

3.5.3 La place de l'aromathérapie dans le traitement du stress

3.5.3.1 Notions générales

Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), les huiles essentielles sont des "produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage".

En fonction de leur usage, les huiles essentielles doivent respecter soit la réglementation des produits cosmétiques, soit des biocides soit des médicaments à base de plantes.

À titre d'exemple, un spray assainissant à base d'huiles essentielles devra respecter les règles des produits biocides.

On considère une huile essentielle comme étant un médicament à partir du moment où elle présente des propriétés destinées à soigner ou prévenir des pathologies ou lorsqu'une activité

pharmacologique, immunologique ou métabolique a été démontrée. Les huiles essentielles sont retrouvées en pharmacie sous différentes formes (197).

L'aromathérapie est considérée comme étant une branche de la phytothérapie. On parle d'aromathérapie médicale lorsque l'utilisation des huiles essentielles est réalisée par voie orale ou rectale ou d'aromathérapie grand public lorsque la voie d'administration est locale (massages, bains) ou par diffusion.

Le champ d'action de l'aromathérapie est plus étroit que celui de la phytothérapie. On s'en sert notamment pour renforcer les défenses de l'organisme ou pour traiter des petites pathologies du quotidien. Quelques précautions sont à prendre en compte pour utiliser correctement les huiles essentielles. Tout d'abord, leur usage est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez l'enfant. Ensuite, pour une utilisation locale, il faut éviter une application d'une huile essentielle pure sur la peau ou sur les muqueuses en raison de son fort pouvoir irritant. Un mélange avec une huile végétale est à préconiser. Enfin, la consommation régulière d'huiles essentielles par voie orale doit faire l'objet d'un avis spécialisé par le biais d'un phytothérapeute par exemple (198).

3.5.3.2 Quelques exemples d'huiles essentielles anti-stress

- **Le petit grain bigarade**

Le bigaradier est un arbuste de la famille des orangers dont les fleurs blanches produisent des fruits appelés bigarades.

Il est utilisé dans de nombreuses indications car c'est un bon rééquilibrant nerveux et émotionnel qui joue aussi sur le stress, les difficultés d'endormissement et l'agitation entre autres. De manière générale, on peut dire que le petit grain bigarade est une huile essentielle apaisante qui joue sur le système nerveux pour en diminuer les tensions.

Elle peut être utilisée en massage au niveau du plexus solaire, par voie orale ou encore en application au niveau du poignet. Son emploi en association avec d'autres huiles essentielles peut être intéressante afin d'obtenir une action synergique (199).

- **La lavande vraie**

C'est un sous-arbrisseau retrouvé en majorité au niveau de l'Europe méditerranéenne. L'huile essentielle de lavande vraie possède aussi un bon nombre de propriétés intéressantes. Concernant son action contre le stress, elle a un usage calmant, relaxant et sédatif. Elle favorise de ce fait l'apaisement dans les situations d'anxiété, d'angoisse, de peur et d'hyperémotivité. Elle a aussi une action sur le sommeil en diminuant les nuits agitées (200,201).

Dans le cadre de la relaxation et de la lutte contre le stress, elle peut être utilisée en diffusion en association avec d'autres huiles essentielles pour obtenir un effet thérapeutique optimisé (201).

- **L'ylang ylang**

C'est un arbre retrouvé dans des zones tropicales et humides comme l'île de Madagascar par exemple. L'huile essentielle d'ylang ylang est utilisée pour ses vertus calmantes, relaxantes et sédatives ainsi que pour son action sur la libido et les tensions nerveuses notamment. C'est une huile pouvant aussi être utilisée pour lutter contre la douleur (202).

Pour lutter contre les tensions nerveuses, la tristesse, l'anxiété, l'huile essentielle d'ylang ylang peut notamment être utilisée en application sur le plexus solaire (202).

- **La camomille noble**

C'est une plante d'Europe occidentale et de l'ouest de la France dont les fleurs jaunes et blanches sont utilisées dans l'élaboration de l'huile essentielle.

La camomille noble ou romaine possède de nombreuses propriétés comme une activité anti-inflammatoire et antalgique, ou encore une activité apaisante, calmante et somnifère. Elle est donc utilisée pour traiter les chocs nerveux ainsi que les traumatismes psychologiques ou encore la colère, l'irritabilité, l'agitation et l'excitation qui sont des composantes retrouvées fréquemment dans le cadre d'une réaction au stress.

Concernant son emploi, il peut être conseillé de l'utiliser en association avec d'autres huiles essentielles telles que la lavande vraie par voie orale ou bien en application sur les poignets (203).

Tout comme la phytothérapie et l'homéopathie, l'aromathérapie est une alternative naturelle aux molécules de synthèse dans le traitement du stress. Cette discipline n'a pas pour vocation de s'opposer à la médecine traditionnelle. Il faut cependant connaître les risques de l'emploi des huiles essentielles qui ne sont pas des produits anodins car elles sont composées de molécules actives aux propriétés multiples.

Conclusion

Ce travail montre que le stress est une notion complexe et difficile à définir précisément. Le stress peut être bénéfique lorsqu'il permet de surmonter une épreuve ou de fuir un danger ou bien néfaste lorsqu'il s'installe et stimule l'organisme en permanence en lui envoyant des signaux d'alerte. La crise sanitaire actuelle est une période fortement anxiogène qui a augmenté le niveau de stress chez de nombreux individus.

La prise en charge du stress à l'officine repose sur la connaissance des différentes stratégies thérapeutiques existantes et sur leur pertinence en fonction de la situation du patient.

Les mesures hygiéno-diététiques sont très importantes car elles sont relativement simples à mettre en place et leur efficacité n'est plus à démontrer. Ainsi, adopter un mode de vie sain passant par une activité physique régulière, une meilleure gestion de son sommeil et de son alimentation est une première étape à franchir pour pouvoir diminuer son stress et améliorer sa qualité de vie.

L'intervention d'un spécialiste en psychologie est souvent nécessaire car les stratégies de réduction du stress sont très souvent centrées sur le patient.

Les autres alternatives plus douces telles que la sophrologie, le yoga ou encore l'hypnose peuvent être proposées mais ne doivent pas se substituer à une consultation médicale si la situation du patient l'exige.

L'emploi de l'homéopathie, de la phytothérapie et enfin de l'aromathérapie sont des solutions intéressantes car elles permettent au pharmacien de pouvoir proposer une réponse thérapeutique à un stress modéré. Cependant, lorsque le stress est trop important, une solution médicamenteuse traditionnelle peut être nécessaire. Le patient doit alors aller consulter son médecin pour obtenir une prescription médicale. Ces traitements présentent de nombreux risques de dépendance ou encore d'effets indésirables : il faut donc rappeler au patient que la durée de prise du médicament doit être la plus courte possible pour obtenir un bénéfice maximal.

Le pharmacien est donc un acteur majeur de la prise en charge du stress : c'est un professionnel de santé de proximité facilement accessible en raison du maillage territorial des officines. Son rôle est d'informer le patient sur les thérapeutiques existantes, leurs intérêts et limites.

Annexes

Annexe 1 - Échelle de mesure du stress perçu (PSS) (204).

PSS (*)

Ce questionnaire porte sur votre vécu (réactions, émotions, pensées) durant le mois passé.

Bien que certaines questions semblent similaires, elles sont en fait sensiblement différentes et vous permettent de *nuancer et de préciser* votre réponse. Il vous est demandé d'envisager *chaque question séparément sans considérer les autres.*

Répondez à chaque question spontanément et assez rapidement. Pour répondre, n'essayez pas de compter mais indiquez plutôt la réponse qui vous semble l'estimation la plus raisonnable.

Indiquez votre réponse par une croix [X]

Il s'agit de ce que vous ressentez et pensez, il n'y a réellement ni "bonne" ni "mauvaise" réponse.

1) **Durant le mois passé, combien de fois, avez-vous été contrarié(e) par quelque chose d'inattendu ou imprévu ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

2) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous eu le sentiment de ne pas pouvoir contrôler les aspects importants de votre vie ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

3) **Durant le mois passé, combien de fois vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) et 'stressé(e)' ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

4) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous réussi à régler de manière satisfaisante les problèmes et les ennuis de la vie de tous les jours ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

5) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous eu le sentiment de surmonter efficacement des changements importants qui survenaient dans votre vie ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

6) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous eu confiance en votre capacité à gérer vos problèmes personnels ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

TSVP ==>

7) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous eu le sentiment les choses allaient comme vous le vouliez ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

8) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous pensé que vous ne pourriez pas venir à bout de tout ce que vous aviez à faire ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

9) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous été capable de contrôler les irritations que vous éprouvez dans votre vie ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

10) **Durant le mois passé, combien de fois avez vous eu le sentiment de vraiment "dominer la situation" ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

11) **Durant le mois passé, combien de fois vous êtes-vous mis(e) en colère à cause de choses qui arrivaient et sur lesquelles vous n'aviez pas de contrôle ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

12) **Durant le mois passé, combien de fois vous êtes-vous retrouvé(e) en train de penser aux choses que vous aviez à faire ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

13) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous pu contrôler la manière dont vous passez votre temps ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

14) **Durant le mois passé, combien de fois avez-vous eu le sentiment que les difficultés s'accumulaient tellement que vous ne pourriez pas les surmonter ?**

Jamais [] Presque jamais [] Parfois [] Assez souvent [] Très souvent []

(*) Cohen S., Kamarck T., Mermelstein, R. (1983).

Adaptation française : J.P. ROLLAND : Université Paris Ouest Nanterre La Défense,

200 Avenue de la République, 92001 Nanterre Cedex.

(Communication personnelle de l'auteur, 10/10/1991).

<http://www.psy.cmu.edu/~scohen/scales.html>

Cotation

(0 = Jamais, 1 =Presque jamais, 2 =Parfois, 3 =Assez souvent, 4 = Très souvent).

Inversions : items 4, 5, 6, 7, 9, 10, 13 (0=4, 1=3, 2=2, 3=1 y 4=0) et somme des 14 items.

Articles initiaux Perceived Stress Scale (PSS)

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385-396.

Cohen, S. and Williamson, G.M. (1988) Perceived stress in a probability sample of the United States. In: S. Spacapan and S. Oskamp (Eds.) *The social psychology of health*. Newbury Park, CA: Sage.

Annexe 2 - Échelle de réajustement social par Holmes et Rahe (SRRS) (133).

Life Event	LCU
1. Death of spouse	100
2. Divorce	73
3. Marital Separation	65
4. Jail Term	63
5. Death of a close family member	63
6. Personal injury or illness	53
7. Marriage	50
8. Being Fired from work	47
9. Reconciliation with spouse	45
10. Retirement	45
11. Change in health of family member	44
12. Pregnancy	40
13. Sexual difficulties	39
14. Addition of family member	39
15. Major business readjustment	39
16. Major change in financial state	38
17. Death of a close friend	37

18. Changing to a different line of work	36
19. Change in frequency of arguments with spouse	35
20. Mortgage for loan or major purchase over \$ 15,000	31
21. Foreclosure on a mortgage or loan	30
22. Major change in responsibilities at work	29
23. Children leaving home	29
24. Trouble with in-laws	29
25. Outstanding personal achievement	28
26. Spouse begins or stops work	26
27. Starting or ending school	26
28. Change in living conditions	25
29. Revision of personal habits (dress, manners, associations)	24
30. Trouble with boss	23
31. Change in work hours, conditions	20
32. Change in residence	20
33. Change in school	20
34. Change in recreational activities	19
35. Change in church activities	19
36. Change in social activities	18
37. Mortgage or loan under \$15,000	17
38. Change in sleeping habits	16
39. Change in number of family gatherings	15
40. Change in eating habits	15
41. Vacation	13
42. Christmas	12
43. Minor violation of the law	11

Bibliographie

1. Lupien S. L'histoire de la science du stress : de Hans Selye à la découverte des anti-inflammatoires. *Santé Mentale Au Québec*. 2015;40(2):275-86.
2. Parcs Canada. (page consultée le 22/03/22). Hans Selye (1907-1982), [en ligne]. https://www.canada.ca/fr/parcs-canada/nouvelles/2017/09/hans_selye_1907-1982.html
3. Fink G. Selye's general adaptation syndrome: stress-induced gastro-duodenal ulceration and inflammatory bowel disease. *Journal of Endocrinology*. 2017 Mar;232(3):F1-F5.
4. Beer FJ. L'histoire du concept biologique du stress. *Histoire des Sciences Médicales*. 1977,11(3):135-40.
5. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998 May;10(2):230-1.
6. Perdrizet GA. Hans Selye and beyond: responses to stress. *Cell Stress Chaperones*. 1997 Dec;2(4):234-48.
7. Selye H. Thymus and Adrenals in the Response of the Organism to Injuries and Intoxications. *Br J Exp Pathol*. 1936 Jun;17(3):234-248.
8. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956.
9. Encyclopédie Universalis. (page consultée le 13/02/22). LI CHOH HAO (1913-1987), [en ligne]. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/li-choh-hao-1913-1987/>
10. Debru C. Créativité de la Médecine expérimentale : sur quelques questions d'Endocrinologie et de Neuro-endocrinologie. *Revue d'Histoire des Sciences*. 1991;44(1):3-21.
11. Guillemin R. Peptides in the Brain: The New Endocrinology of the Neuron. *Science*. 1978 Oct;202(4366):390-402.
12. Mayo Clinic. (page consultée le 06/03/2022). About Mayo Clinic, [en ligne]. <https://www.mayoclinic.org/about-mayo-clinic>
13. Jane C. Lantz. The 1950 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Historical profiles of Mayo Clinic*. 2000 Dec;75(12):1232.
14. Saenger AK. Discovery of the Wonder Drug: From Cows to Cortisone. *Clinical Chemistry*. 2010 Aug;56(8):1349-50.
15. Jackson M. The stress of life: a modern complaint? *The Lancet*. 2014 Jan;383(9914):300-1.
16. Merck France. (page consultée le 13/02/22). Notre histoire - Notre entreprise - plus de 350 ans d'histoire, [en ligne]. <https://www.merckgroup.com/fr-fr/company/who-we-are/history.html>

17. Chast F. Histoire de la corticothérapie. *La Revue de Médecine Interne*. 2013 May;34(5):258-63.
18. Viner R. Putting Stress in Life: Hans Selye and the Making of Stress Theory. *Social Studies of Science*. 1999 Jun;29(3):391-410.
19. Moisan MP, Moal ML. Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences*. 2012 Jun;28(6-7):612-7.
20. Chahraoui K. Modèle du stress. In: Bioy A, editor. *L'aide-mémoire de psychologie médicale et de psychologie du soin*. Paris:Dunod; 2012. p. 225-231.
21. Dictionnaire de Français Larousse. (page consultée le 13/02/22). Définitions : homéostasie, [en ligne]. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hom%C3%A9ostasie/40213>
22. Académie Nationale de Médecine. (page consultée le 13/02/22). Claude Bernard, créateur de la médecine expérimentale et de la recherche clinique, [en ligne]. <https://www.academie-medecine.fr/claude-bernard-createur-de-la-medecine-experimentale-et-de-la-recherche-clinique/>
23. Fink G. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*. Melbourne: Academic Press, Elsevier; 2016.
24. Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1914 Feb;33(2):356-72.
25. Cannon WB. James-Lange Theory of Emotions: A Critical Examination and an Alternative Theory. *The American Journal of Psychology*. 1927 Dec;39(1-4):106-24.
26. Chapelle F. Concept de Stress. In: Chapelle F, editor. *Risques psychosociaux et Qualité de Vie au Travail : en 36 notions*. Paris:Dunod; 2018. p. 7-14.
27. Goldstein DS. Adrenal Responses to Stress. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30(8):1433-40.
28. Tachè J, Selye H. On Stress and Coping Mechanisms. *Issues in Mental Health Nursing*. 1985;7(1-4):3-24.
29. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1946 Feb;6(2):117-230.
30. Médecine Intégrée - Portail des Médecines alternatives. (page consultée le 15/02/22). Le "stress", [en ligne]. <https://medecine-integree.com/le-stress/>
31. Selye H. *Stress sans détresse*. Montréal, Québec: La Presse; 1974.
32. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor# of *Nature*. *Stress*. 2012 Sept;15(5):472-8.

33. Koleck M, Bruchon-Schweitzer M, Bourgeois ML. Stress et coping: un modèle intégratif en psychologie de la santé. In: Koleck et al , editor. Annales Médico Psychologiques. Elsevier; 2003.p.809-815.
34. Lazarus RS. Emotion and Adaptation. Oxford: University Press; 1991.
35. Paulhan I. Le concept de coping. In: Paulhan I , editor. L'Année psychologique; 1992.p. 545-557.
36. Quintard B. Le concept de stress et des méthodes d'évaluation. Recherche en Soins Infirmiers. 2001 Dec;67:46-67.
37. Mariage A. Stratégies de coping et dimensions de la personnalité : étude dans un atelier de couture. In: Mariage A , editor. Le travail humain ; 2001.p. 45-59.
38. Sophie B, Benjamin P. Stress et faire face aux menaces du soi et de l'identité. Reims : ÉPURE; 2008.
39. Xavier. (page consultée le 06/09/2021), Stress : Définition du stress selon l'OMS, [en ligne]. <https://www.stress.eu.com/comprendre-le-stress/definition-du-stress/>
40. Dictionnaire de Français Larousse. (page consultée le 14/02/2022), Définitions : stress, [en ligne]. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stress/74848>
41. Stora JB. Le stress. Presses Universitaires de France; 2019.
42. Hayward R. Stress. The Lancet. 2005 Jun;365(9476):2001.
43. Passeport Santé. (page consultée le 15/02/2022), Qu'est-ce que le stress ?, [en ligne]. https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/ArticleComplementaire.aspx?doc=stress_composantes_do Ré
44. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). (page consultée le 16/06/2021), Le stress, [en ligne]. <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-stress/>
45. National institute of mental health. (page consultée le 07/02/2022), 5 Things You Should Know About Stress, [en ligne]. <https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/documents/health/publications/stress/19-mh-8109-5-things-stress.pdf>
46. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). (page consultée le 14/02/2022), Reconnaître les différentes formes de stress, [en ligne]. <https://fedecardio.org/je-m-informe/reconnaitre-les-differentes-formes-de-stress/>
47. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (page consultée le 15/02/2022), Confinement du printemps 2020 : une hausse des syndromes dépressifs, surtout chez les 15-24 ans Résultats issus de la 1re vague de l'enquête EpiCov et comparaison avec les enquêtes de santé européennes (EHIS) de 2014 et 2019, [en ligne]. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/confinement-du-printemps-2020-une-hausse-des-syndromes-depressifs>

48. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (page consultée le 15/02/2022), Crise sanitaire : hausse des syndromes dépressifs et des consultations pour ce motif | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, [en ligne]. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/crise-sanitaire-hausse-des-syndromes-depressifs-et-des-consultations-pour-ce>
49. Roux J, Lefort M, Bertin M, Padilla C, Mueller J, Garlantézec R, et al.. (page consultée le 15/02/2022), Impact de la crise sanitaire de la COVID-19 sur la santé mentale des étudiants à Rennes, France, [en ligne]. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03172226/document>
50. IPSOS. (page consultée le 14/02/2022), La santé mentale des 18-24 ans plus que préoccupante, [en ligne]. <https://www.ipsos.com/fr-fr/la-sante-mentale-des-18-24-ans-plus-que-preoccupante>
51. Changeux JP, Dortier JF. Le cerveau et la complexité. In: Dortier JF, editor. Le cerveau et la pensée. Le nouvel âge des sciences cognitives. Auxerres: Éditions Sciences Humaines; 2014. p.93-101
52. Parker S. Le Grand Larousse du Corps Humain. Paris: Larousse; 2008.
53. Netter F. Atlas d'Anatomie Humaine. Paris: Maloine; 1997.
54. Morange-Majoux F. Bases neuro-anatomiques des comportements. In: Morange-Majoux F, editor. Manuel visuel de psychophysiologie. Paris:Dunod; 2017.p. 15-5.
55. Martini F, Timmons MJ, Tallitsch RB. Human anatomy. 7th ed. Boston: Pearson Benjamin Cummings; 2012.
56. Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. Neuropsychology of prefrontal cortex. Indian J Psychiatry. 2008 Jul-Sept;50(3):202-8.
57. Kevin G., Joe MD. Neuroanatomy, Thalamocortical Radiations. StatPearls; 2022.
58. Université de Genève. (page consultée le 21/02/2022), Le système moteur - Le thalamus, [en ligne]. <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module3/pec/apprentissage/neuroana/1/1.4/14.htm>
59. Fama R, Sullivan EV. Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Jul;54:29-37.
60. Worden R, Bennett MS, Neacsu V. The Thalamus as a Blackboard for Perception and Planning. Front Behav Neurosci. 2021 Mar;15:633872.
61. Anatomie humaine. (page consultée le 08/03/2022), Le Tronc cérébral, [en ligne]. <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Tronc-cerebral.html>
62. Saper CB, Lowell BB. The hypothalamus. Curr Biol. 2014 Dec;24(23):R1111-6.
63. Pop MG, Crivii C, Opincariu I. Anatomy and Function of the Hypothalamus. London: IntechOpen; 2018.

64. Cismef. (page consultée le 07/03/2022), Corticolibérine, [en ligne]. <https://www.cismef.org/page/mesh-descripteur/facteur-de-liberation-de-la-corticotrophine>
65. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. (page consultée le 07/03/2022),Thyréolibérine, [en ligne]. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=thyr%C3%A9olib%C3%A9rine>
66. Barbotin AL, Prévot V, Giacobini P. Développement des neurones à GnRH dans le cerveau d'embryons humains. *médecine/sciences*. 2017 Apr;33(4):376-9.
67. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology : The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2017 Aug;226(2):T101-22.
68. Manuels MSD pour le grand public. (page consultée le 07/03/2022), Présentation de l'hypophyse - Troubles hormonaux et métaboliques, [en ligne]. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-de-l-hypophyse/pr%C3%A9sentation-de-l-hypophyse>
69. De Jaeger C. Les hormones. In: De Jaeger C, editor. *Les techniques de lutte contre le vieillissement*; 2012.p. 71-78.
70. Jacques D, Zdanowicz N. Chapitre 4. Les bases anatomiques et physiologiques du système limbique et implication dans le traitement du bégaiement. In: Piérart B, editor. *Neuropsychologie du bégaiement. De la compréhension au traitement..* Wavre:Mardaga; 2018.p. 53-57.
71. Ressler KJ. Amygdala Activity, Fear, and Anxiety: Modulation by Stress. *Biol Psychiatry*. 2010 Jun;67(12):1117-9.
72. Albouy G, Maquet P. Hippocampe, striatum et séquences. *Médecine/Sciences*. 2008 Nov;24(11):921-2.
73. Senova S, Fomenko A, Gondard E, Lozano AM. Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 May;91(5):547-59.
74. Neuromédia. (page consultée le 08/03/2022), Le système limbique, [en ligne]. <https://www.neuromedia.ca/le-systeme-limbique/>
75. Stan B. Floresco. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:25-52.
76. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. 2004 Jan;20(1):45-53.
77. Manto M, Habas C. Anatomie du cervelet et des voies cérébelleuses. In: Manto M, Habas C, éditeur. *Le cervelet: De l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine*. Paris: Springer; 2013.p. 13-45.

78. Roux S, Bossu JL. Le cervelet : des troubles moteurs à l'autisme. In: Bossu JL, éditeur. *Revue de Neuropsychologie*, 2016, Volume 8, Numéro 3. John Libbey Eurotext 2016.p. 182-191.
79. Collège des Enseignants de Neurologie (page consultée le 21/02/2022), Le système nerveux autonome, [en ligne]. <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myog%C3%A8ne-myopathique-15>
80. Rabischong P. II - L'ordonnateur des fonctions : le système nerveux. In: Rabischong P, éditeur. *Le programme homme*. Paris:Presses Universitaires de France 2003.p. 87-125.
81. Manuels MSD pour le grand public. (page consultée le 21/02/2022), Présentation du système nerveux autonome - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs, [en ligne]. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome>
82. Mandrick K. Application de la spectroscopie proche infrarouge dans la discrimination de la charge de travail. [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du mouvement humain]. Montpellier : UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives ; 2013.
83. Kenneth P. Moses, John C. Banks, Pedro B. Nava, Darrell K. Petersen. *Le grand manuel illustré d'anatomie générale et clinique*. Elsevier Masson; 2015.
84. Turquetil A, Reznik Y. Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement. *Actual Pharm*. 2019 Apr;58(585):18-22.
85. Manuels MSD pour le grand public. (page consultée le 13/03/2022), Présentation des glandes surrénales - Troubles hormonaux et métaboliques, [en ligne]. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-des-glandes-surr%C3%A9nales/pr%C3%A9sentation-des-glandes-surr%C3%A9nales>
86. Cynober L. Acides aminés (structure, essentialité, transport, métabolisme). In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, éditeurs. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris: Springer; 2007.p. 57-73.
87. Norman AW, Henry HL. *Hormones*. Academic Press; 2014.
88. Yagi S, Akaike M, Aihara K ichi, Fukuda D, Ishida M, Ise T, et al. Pharmacology of Aldosterone and the Effects of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Cardiovascular Systems. *Acta Cardiol Sin*. 2013;29(3):201-7.
89. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020 Aug;34(1):15-27.
90. Delarue J. *Nutrition*. Elsevier Masson; 2021.
91. Hammes SR, Levin ER. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest*. 2019 May;129(5):1818-26.

92. Hafidi A, Gharbi MH. Androgènes et sexualité masculine. *Andrologie*. 1996;6(4):395-405.
93. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. *Neuropsychopharmacologie*. Elsevier Masson; 2019.
94. Le Thai-Cyna F. *Physiologie de la médullosurrénale*. EMC Endocrinologie-Nutrition. 1998.
95. Pharmaco Médicale. (page consultée le 13/03/2022), Adrénaline, inotropes positifs et catécholamines, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/adrenaline-inotropes-positifs-et-catecholamines>
96. Terbeck S, Savulescu J, Chesterman LP, Cowen PJ. Noradrenaline effects on social behaviour, intergroup relations, and moral decisions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;66:54-60.
97. Fortier C, Rostène W. Une grande histoire de la neuroendocrinologie. *Médecine/Sciences*. 2005 May;21(5):551-5.
98. Verney C, Gressens P, Vitalis T. Anatomie et physiologie du stress traumatique. *médecine/sciences*. 2021 Nov;37(11):1002-10.
99. Fresco JP. Chapitre 1 - Physiologie et physiopathologie du stress. In: Fresco JP, éditeur. *Stress, traumatismes et insomnies*. Les Ulis:EDP Sciences ; 2012.p. 7-30.
100. Juneau M. Institut de Cardiologie de Montréal. (page consultée le 28/03/22). Le stress et ses effets sur le cœur, [en ligne]. <https://observatoireprevention.org/2017/08/21/stress-effets-coeur/>
101. Société des Neurosciences. (page consultée le 15/03/22). Le cerveau en fiches, [en ligne]. <https://www.neurosciences.asso.fr/grand-public/le-cerveau-en-fiches-2/>
102. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*. 2017 Jan-Dec;1:2470547017692328.
103. Sandi C. Stress and cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2013 May;4(3):245-61.
104. Chaumette B, Kebir O, Mam Lam Fook C, Bourgin J, Godsil BP, Gaillard R, et al. Stress et transition psychotique : revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2016 Aug;42(4):367-73.
105. Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1(1):293-319.
106. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). (page consultée le 28/03/22). Stress au travail. Effets sur la santé - Risques, [en ligne]. <https://www.inrs.fr/risques/stress/effets-sante.html>
107. Salem N, Foy PE. Don't worry, be healthy! Les effets délétères du stress psychique sur la réponse aux thérapies anti-tumorales. *médecine/sciences*. 2020 Jun;36(6-7):668-71.

108. Merlot E. Conséquences du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'élevage. INRA Productions animales. 2004 Oct;17(4):255-64.
109. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). (page consultée le 28/03/22). Quand le stress affaiblit les défenses immunitaires, [en ligne]. <https://presse.inserm.fr/quand-le-stress-affaiblit-les-defenses-immunitaires/38527/>
110. Institut Français de l'Éducation. (page consultée le 28/03/22). Les médiateurs de l'inflammation. [en ligne]. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunitite-et-vaccination/thematiques/immunitite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-l2019inflammation>
111. Stora JB. Chapitre IV. Mécanismes neurobiologiques et maladies du stress. In: Stora JB, éditeur. Le stress. Paris:Presses Universitaires de France ; 2019.p. 85-105.
112. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.* 2002;21(6):531-41.
113. Mon système Immunitaire. (page consultée le 29/03/22) Le stress affaiblit le système immunitaire. Tout ce qu'il faut savoir sur ce phénomène. [en ligne]. <https://www.monsystemeimmunitaire.fr/le-stress-affaiblit-le-systeme-immunitaire-tout-ce-qu'il-faut-savoir-sur-ce-phenomene/>
114. Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018 May;71(20):2346-59.
115. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lananç F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 2004 Sept;364(9438):937-52.
116. Mansencal N, Dubourg O. Cardiomyopathie de Tako-Tsubo. *Presse Médicale.* 2013 Jun;42(6, Part 1):1050-7.
117. Lemerancier A. Stress, maux de ventre (constipation) et réflexologie. Hegel. Thionville:ALN Editions; 2018.p. 94-95.
118. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005 Oct;54(10):1481-91.
119. Spence MJ, Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut.* 2007 Aug;56(8):1066-71.
120. Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med.* 2004 Jun;66(3):426-34.
121. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut.* 2000 Dec;47(6):861-9.
122. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) . (page consultée le 29/03/22) Stress au travail et santé – Situation chez les indépendants [en ligne].

<https://www.inserm.fr/expertise-collective/stress-travail-et-sante-situation-chez-independants/>

123. Shook MA. Chronic Work-Related Myalgia: Neuromuscular Mechanisms Behind Work-Related Chronic Muscle Pain Syndromes. *J Musculoskelet Pain*. 2008 Jan;16(3):241-2.
124. Vust D. Psychodermatologie et moi-peau. *Psychotherapies*. 2010 May;30(2):65-74.
125. Ameli. (page consultée le 05/06/22) Reconnaître l'urticaire [en ligne]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/urticaire/reconnaitre-urticaire>
126. Vidal. (page consultée le 05/06/22) Quelles sont les causes du psoriasis ? [en ligne]. <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis/causes.html>
127. Pierre Fabre Eczéma Fondation (page consultée le 05/06/22) Stress [en ligne]. <https://www.fondationeczema.org/lexique/stress>
128. Qare. (page consultée le 05/06/22) Stress chronique : quel traitement pour aller mieux ? [en ligne]. <https://www.qare.fr/sante/stress/chronique/>
129. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). (page consultée le 05/06/22) Perceived Stress Scale (PSS). Echelle de stress perçu [en ligne]. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=FRPS%204>
130. Bellinghausen L, Collange J, Botella M, Emery JL, Albert É. Validation factorielle de l'échelle française de stress perçu en milieu professionnel. *Santé Publique*. 2009;21(4):365-73.
131. NovoPsych. (page consultée le 05/06/22) Perceived Stress Scale (PSS). [en ligne]. <https://novopsych.com.au/assessments/health/perceived-stress-scale-pss-10/>
132. Guillet L. Chapitre 4. L'évaluation des événements de vie majeurs. In: Guillet L, editor. *Le stress*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2012.p. 91-105.
133. School of Community and Social Justice (JIBC). (page consultée le 05/06/22) The Holmes and Rahe Stress Scale. [en ligne] [https://www.jibc.ca/sites/default/files/community_social_justice/pdf/cl/Life_Stress_Self_Assessment_\(Holmes_and_Rahe\).pdf](https://www.jibc.ca/sites/default/files/community_social_justice/pdf/cl/Life_Stress_Self_Assessment_(Holmes_and_Rahe).pdf)
134. Lebel G. (page consultée le 06/06/22). Guide d'auto-soins pour la gestion du stress, [en ligne]. <https://medfam.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/16/Guide-autosoins-pour-la-gestion-du-stress.pdf>
135. Grebot E, Barumandzadeh T. L'accès à l'Université : une situation stressante à l'origine de certaines stratégies d'ajustement dysfonctionnelles. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2005 Sept;163(7):561-7.
136. Ben Simon E, Rossi A, Harvey AG, Walker MP. Overanxious and underslept. *Nat Hum Behav*. 2020 Jan;4(1):100-10.

137. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 17/08/22). Activité physique et santé, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/activite-physique-et-sante>
138. Du Penhoat G. Outil 54. Adopter une bonne hygiène de vie. In: Du Penhoat G, editor. La boîte à outils de la Gestion du Stress. Paris, Dunod; 2021.p. 164-165.
139. Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV). (page consultée le 17/08/22). Lutter contre un stress chronique et ses conséquences sur notre sommeil en situation de confinement, [en ligne]. <https://institut-sommeil-vigilance.org/lutter-contre-le-stress-chronique-et-consequences-sur-notre-sommeil/>
140. Fondation Sommeil - Troubles du sommeil. (page consultée le 17/08/22). Les 10 bonnes habitudes à adopter, [en ligne]. <https://fondationsommeil.com/les-10-bonnes-habitudes-adopter/>
141. Jacobs M. Chapitre 14. La question de l'alimentation dans le burn-out. In: Mikolajczak M, editor. Burn-out professionnel, parental et de l'aidant. Comprendre, prévenir et intervenir. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2020. p. 217-226.
142. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells*. 2018 Jul;7(7):84.
143. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (page consultée le 07/06/22). Vitamine B9 ou acide folique, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>
144. Maury E, Bigé N, Alves M, Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL, et al. Syndromes carenciels sévères. *Réanimation*. 2013 Jan;22(S2):417-27.
145. PharmacoMédicale. (page consultée le 10/07/22). Vitamine B12 et acide folique, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vitamine-b12-et-acide-folique>
146. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (page consultée le 10/07/22). Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
147. StressHumain. (page consultée le 18/08/22). La vitamine C et ses effets sur le stress, [en ligne]. <https://www.stresshumain.ca/la-vitamine-c-et-ses-effets-sur-le-stress/>
148. Friedman M. Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan. *Int J Tryptophan Res IJTR*. 2018 Sept;11:1178646918802282.
149. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016 Jan;8(1):56.
150. Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res*. 2015 May;59(5):991-9.

151. Oregon State University. (page consultée le 07/08/22). Study: Zinc deficiency linked to immune system response, particularly in older adults, [en ligne]. <https://today.oregonstate.edu/archives/2015/mar/study-zinc-deficiency-linked-immune-system-response-particularly-older-adults>
152. Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflugers Arch.* 2005 Oct;451(1):228-34.
153. Potter JD, Robertson SP, Johnson JD. Magnesium and the regulation of muscle contraction. *Fed Proc.* 1981 Oct;40(12):2653-6.
154. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients.* 2020 Nov;12(12):3672.
155. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). (page consultée le 07/08/22) Oméga 3 et gestion du stress, les liens se resserrent, [en ligne]. <https://presse.inserm.fr/omega-3-et-gestion-du-stress/24627/>
156. Brennstuhl MJ. Chapitre 33. Repères pour une alimentation santé. In: Brennstuhl MJ, editor. *Alimentation santé. De l'intestin au régime méditerranéen, toute l'alimentation santé expliquée.* Paris:Dunod; 2018.p.257-66.
157. Le Guide Santé. (page consultée le 14/08/22) Régime alimentaire anti stress : les aliments bons pour la santé, [en ligne]. <https://www.le-guide-sante.org/actualites/nutrition/regime-alimentaire-anti-stress>
158. Table Ciqual - ANSES. (page consultée le 21/08/22) Vitamine C (mg/100g), [en ligne]. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100-g))
159. Servant D. *Gestion du stress et de l'anxiété.* Elsevier Health Sciences. 2014.
160. Nicchi S, Le Scanff C. Les stratégies de faire face. *Bull Psychol.* 2005;475(1):97-100.
161. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). (page consultée le 21/08/22) Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de la sophrologie, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/rapport/evaluation-de-lefficacite-et-de-la-securite-de-la-sophrologie-2020/>
162. Koprowiak S. *La sophrologie : une étape dans la qualité de vie. Jusqu'à la Mort Accompagner la Vie.* 2016;125(2):45-52.
163. Fiorletta P, Grosjean V. Apport de la sophrologie caycédienne® à la prise en charge du stress. *Hegel.* 2012;3(3):51-8.
164. National Center For Complementary and Integrative Health (NCCIH). (page consultée le 16/08/22) Yoga: What You Need To Know, [en ligne]. <https://www.nccih.nih.gov/health/yoga-what-you-need-to-know>
165. Roseen EJ, Gerlovin H, Femia A, Cho J, Bertisch S, Redline S, et al. Yoga, Physical Therapy, and Back Pain Education for Sleep Quality in Low-Income Racially Diverse

Adults with Chronic Low Back Pain: a Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med.* 2020 Jan;35(1):167-76.

166. Woodyard C. Exploring the therapeutic effects of yoga and its ability to increase quality of life. *Int J Yoga.* 2011;4(2):49-54.
167. Confédération Francophone d'Hypnose et Thérapies Brèves (CFHTB). (page consultée le 16/08/22) Indications de l'hypnose et des psychothérapies brèves, [en ligne]. <https://www.cfhtb.org/hypnose/indications-de-lhypnose-psychotherapies-breves/>
168. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B. (page consultée le 16/08/22) Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-rapportthematique-evaluationefficacitehypnose-2015.pdf>
169. Vidal. (page consultée le 28/08/22) Les médicaments de l'anxiété, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/medicaments.html>
170. PharmacoMédicale. (page consultée le 28/08/22). IMAO comme antidépresseurs, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidepresseurs>
171. PharmacoMédicale. (page consultée le 28/08/22). Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
172. Poucheret P, Costentin J. *Pharmacologie à l'officine, Pour la délivrance éclairée de l'ordonnance.* Elsevier Masson. 2017.
173. PharmacoMédicale. (page consultée le 28/08/22). Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline IRSNA, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
174. PharmacoMédicale. (page consultée le 29/08/22). Benzodiazépines, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
175. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 29/08/22) Les benzodiazépines, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/les-benzodiazepines>
176. ScienceDirect. (page consultée le 29/08/22). Hydroxyzine - an overview, [en ligne]. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/hydroxyzine>
177. Vidal. (page consultée le 29/08/22) Hydroxyzine EG®, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/hydroxyzine-eg-69150.html>
178. PharmacoMédicale. (page consultée le 29/08/22). Buspirone, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/buspirone>

179. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 29/08/22). Stresam[®] (chlorhydrate d'étifoxine), [en ligne]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190306/fr/stresam-chlorhydrate-d-etifoxine
180. Base de données publique des médicaments. (page consultée le 29/08/22). Résumé des caractéristiques du produit - Stresam[®], gélule, [en ligne]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63136857&typedoc=R>
181. Boiron[®]. (page consultée le 23/08/22). Peut-on apaiser son stress avec l'homéopathie ?, [en ligne]. <https://www.boiron.fr/nos-conseils-sante/peut-apaiser-son-stress-avec-lhomeopathie>
182. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 24/08/22). Médicaments homéopathiques : une efficacité insuffisante pour être proposés au remboursement, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066934/fr/medicaments-homeopathiques-une-efficacite-insuffisante-pour-etre-proposes-au-remboursement
183. Homéopathie : thérapeutique et matière médicale [CD-ROM]. CEDH international; 2005.
184. Quemoun AC, Pensa S. Ma bible de l'homéopathie - Le guide de référence pour soigner toute la famille au naturel. Leduc S Pratique. 2021.
185. Boiron[®]. (page consultée le 25/08/22). Sédatif PC[®], médicament homéopathique contre le stress et les troubles du sommeil mineurs, [en ligne]. Disponible sur: <https://www.sedatif-pc.fr/>
186. Boiron[®]. (page consultée le 25/08/22). Zénalia[®], [en ligne]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/zenalia>
187. Vidal. (page consultée le 27/08/22) Les produits de phytothérapie sont-ils efficaces ?, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/efficacite-phytotherapie.html>
188. Vidal. (page consultée le 23/08/22), La phytothérapie contre l'excès de stress [en ligne]. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/burn-out-epuisement-professionnel/phytotherapie-plantes.html>
189. Drugs.com. (page consultée le 27/08/22), Valerian Uses, Side Effects & Warnings [en ligne]. <https://www.drugs.com/mtm/valerian.html>
190. European Medicines Agency (EMA). (page consultée le 27/08/22), Herbal medicine: summary for the public California poppy, *Eschscholzia californica* Cham., herba, [en ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/california-poppy-summary-public_fr.pdf
191. Ait Abdellah S, Berlin A, Blondeau C, Guinobert I, Gulibot A, Beck M, et al. Intérêt d'une association d'extraits d'*eschscholtzia* et de valériane pour la prise en charge de l'insomnie liée à l'anxiété. *Médecine Sommeil*. 2018 Mar;15(1):58.
192. Khanum F, Bawa AS, Singh B. *Rhodiola rosea*: A Versatile Adaptogen. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2005;4(3):55-62.

193. Vidal. (page consultée le 27/08/22), Passiflore - Phytothérapie, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html>
194. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders—A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Dec;12(12):3894.
195. Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J. Benefit-Risk Assessment of *Crataegus* Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2018 Feb;18(1):25-36.
196. Vidal. (page consultée le 27/08/22), Aubépine - Phytothérapie, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aubepine-crataegus-laevigata.html>
197. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (page consultée le 28/08/22), Médicaments à base de plantes et huiles essentielles, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
198. Vidal. (page consultée le 28/08/22), Qu'est-ce que l'aromathérapie ?, [en ligne]. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
199. Baudoux D. 75. Petit grain bigarade. In: Baudoux D, editor. *Aromathérapie. 100 huiles essentielles*. Paris:Dunod; 2017.p.407-410.
200. Demars V, Béguier T. *Aromaparfumerie : Lavande*. Hegel. 2018;2(2):142-5.
201. Baudoux D.49. Lavande vraie ou Lavande officinale. In: Baudoux D, editor. *Aromathérapie. 100 huiles essentielles*. Paris:Dunod; 2017. p.303-306.
202. Baudoux D.99. Ylang ylang Totum ou Extra. In: Baudoux D, editor. *Aromathérapie. 100 huiles essentielles*. Paris:Dunod; 2017. p.503-506.
203. Baudoux D.9. Camomille Noble ou Romaine. In: Baudoux D, editor. *Aromathérapie. 100 huiles essentielles*. Paris:Dunod; 2017. p.141-144.
204. Rolland JP. French official version of the PSS-14 Cohen S., Kamarck T., Mermelstein, R. (1983). 2016.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

Le stress est un état normal, nécessaire à la survie d'un organisme dans un milieu hostile et menaçant. Ceci est possible grâce à l'intervention de nombreux neurotransmetteurs et hormones qui stimulent les fonctions du corps : augmentation de l'activité cardiaque, respiratoire et mentale. Cependant, lorsque le stress devient chronique, il peut favoriser l'apparition de pathologies car il ne permet pas le retour à la normale.

La prise en charge thérapeutique du stress est multifactorielle : elle passe par des mesures hygiéno-diététiques, une prise en charge psychologique, une approche alternative par des médecines dites douces et enfin par une prise en charge médicamenteuse classique. L'emploi de certains antidépresseurs se démocratise et vient compléter l'utilisation des anxiolytiques.

En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien d'officine est un interlocuteur qui doit posséder des connaissances solides en la matière afin de proposer une prise en charge adaptée au niveau de stress du patient.

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Management of stress in the pharmacy.

PROPOSITION DE MOTS-CLÉS :

Stress, Officine, Hans Selye, Syndrome Général d'Adaptation, Sophrologie, Yoga, Antidépresseurs, Anxiolytiques.

DATE ET SIGNATURE DE L'AUTEUR