

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2011

N° : 042

**EFFETS DU STRESS CHRONIQUE SUR L'ORGANISME,
LA SANTE DENTAIRE ET PARODONTALE :
MECANISMES PHYSIOLOGIQUES ET EPIGENETIQUES D'ADAPTATION**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée

Et soutenue publiquement par

Adeline VOLAND

Née le 24 octobre 1985

Le 25 Octobre 2011, devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Alain JEAN

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Assesseur : Madame le Docteur Isabelle HYON-ROY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur émérite Wolf BOHNE.

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Monsieur LECOINTE Yves
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Monsieur LABOUX Olivier
Assesseurs	Monsieur JEAN Alain Monsieur HOORNAERT Alain Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur JEAN Alain	Monsieur LABOUX Olivier Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur BOULER Jean-Michel
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BODIC François Madame CASTELOT-ENKEL Bénédicte Monsieur CLERGEAU Léon-Philippe Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Monsieur ROUVRE Michel Madame ROY Elisabeth Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Madame BOUVET Gaëlle Monsieur CAMPARD Guillaume Monsieur COIRIER François Monsieur DEMOERSMAN Julien Monsieur FRUCHET Aurélien Madame GIGOU Valérianne Madame GOEMAERE-GALIÈRE Hélène Monsieur GOURÉ Tony Madame HYON-ROY Isabelle Monsieur MARGOTTIN Christophe Madame ODIER Amélie Monsieur PAISANT Guillaume Monsieur PERROT Erick Madame POUCH-TORTIGER Daphné Madame RENARD Emmanuelle Monsieur STRUBE Nicolas

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'ils n'entend leur
donner aucune approbation, ni improbation.**

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	7
2. Généralités	8
2.1. Définitions et historique	8
2.2. Les facteurs de stress aigu et chronique	9
2.2.1. <i>Le stress chronique psycho-social</i>	10
2.2.2. <i>Les méthodes d'évaluation du stress chronique</i>	11
3. Caractère subjectif et initiation de la réponse au stress	13
3.1. Les influences environnementales de la réponse au stress	13
3.2. Un nouveau paradigme pour comprendre la santé et la maladie : la psycho-neuro-endo-immunologie (PENI)	15
4. Mécanismes physiologiques	19
4.1. Concept précurseur (Selye) : le syndrome général d'adaptation	19
4.2. Mécanismes intervenant dans un organisme soumis à une contrainte	
4.2.1. <i>Le cerveau : premier centre d'intégration de l'information</i>	20
4.2.2. <i>Le système nerveux sympathique</i>	22
4.2.3. <i>L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)</i>	23
4.2.4. <i>Les fonctions centrales et périphériques de la réponse au stress</i>	24
4.3. Les marqueurs de stress	25

5. Un nouveau concept pour comprendre les effets du stress par Bruce McEwen	27
5.1. Allostase et charge allostatique	27
5.2. Applications de ces concepts pour le système cardio-vasculaire, le système immunitaire et pour le cerveau	29
5.3. Les différents types de charge allostatique	30
6. Les facteurs épigénétiques	32
6.1. Que représentent les facteurs épigénétiques ?	32
6.2. Les mécanismes de régulation du génome et de l'activité cellulaire ... 33	
6.2.1. <i>Structure de la chromatine</i>	34
6.2.2. <i>Méthylation de l'ADN</i>	34
6.3. Facteurs épigénétiques et adaptation à l'environnement	35
6.3.1. <i>Evènements épigénétiques et cancer</i>	36
6.3.2. <i>Influences du stress en début de vie sur l'épigénome</i>	37
7. Conséquences du stress chronique sur l'organisme et sur la santé buccale et parodontale	39
7.1. Interactions entre le système nerveux central, le système immunitaire et le système endocrinien : conséquences sur la santé	39
7.1.1. <i>Conséquences sur le cerveau</i>	40
7.1.2. <i>Conséquences sur le système reproductif</i>	42
7.1.3. <i>Conséquences sur le système cardio-vasculaire</i>	42
7.1.4. <i>Conséquences sur le système immunitaire</i>	43
7.2. Stress chronique et santé dentaire	44
7.3. Stress chronique et maladies parodontales	46

8. Conclusion et perspectives 48

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 51

1. Introduction

Le stress, souvent abordé par nos patients, la communauté scientifique et par les médias semble constituer un problème de santé publique majeur dans les sociétés dites industrialisées et de services, en raison des contraintes importantes qu'elles imposent à leurs populations.

L'abondance des publications en témoigne.

Il nous a paru alors intéressant et utile de contribuer à élucider, par une analyse de la littérature internationale, ce que représente le stress aigu et chronique aujourd'hui. Pour cela nous allons décrire ses différentes formes d'apparition, les méthodes d'évaluation, présenter le concept de Selye et ceux, plus récents, de la « psycho-neuro-endo-immunologie » et de « l'allostase et charge allostatique » (Mc Ewen) et leurs applications à plusieurs systèmes de l'organisme. Nous allons également définir l'épigénome, régulateur de l'activité cellulaire et de l'expression du génome, énumérer et décrire ses fonctions permettant ainsi d'expliquer les relations entre le génome, l'environnement, la santé et la maladie.

Les conséquences sur l'organisme, la santé dentaire et parodontale seront ensuite décrites et discutées, et quelques mesures personnelles, sociétales, politiques susceptibles de maintenir ou de rétablir l'homéostasie seront esquissées.

2. Généralités

2.1. Définitions et historique

Le terme « stress » est couramment utilisé mais il se réfère à des notions différentes selon que l'on soit psychologue, médecin, physiologiste, patient ou encore pour les médias. C'est la raison pour laquelle en premier lieu et afin de mieux cerner les implications et les limites de ce sujet, il convient de définir ce mot employé par tous.

C'est un terme qui à l'origine n'apparaît pas dans la langue française. C'est un mot dérivé de l'anglais synonyme de « to strangle » qui signifie étrangler, et on lui reconnaît également une origine latine avec « stringere » qui veut dire serrer⁽⁸⁾. Lorsque l'on parcourt la littérature sur le stress, on retrouve toujours cette notion de processus qui met en place des modifications corporelles tendant à mettre un sujet en harmonie avec les exigences de l'environnement. Il s'agit d'une série d'évènements qui modifie un état de neutralité initiale pour activer les mécanismes d'adaptation.

Un autre terme intimement associé au mot stress est employé dans de nombreuses publications. C'est le concept d'homéostasie qui a été introduit par Walter Cannon, un physiologiste américain, au début du 20^e siècle ⁽⁸⁾, en raison de ses travaux, focalisés sur le rôle du système nerveux sympathique dans l'adaptation ⁽⁴²⁾. Il s'agit d'un principe général de balance ou d'équilibre du corps humain.

Le mot stress quant à lui a été utilisé avec son sens actuel et popularisé par Hans Selye, un médecin canadien, plusieurs décennies plus tard afin de désigner les réponses de l'organisme face aux contraintes de l'environnement.

Le stress est aussi défini comme un état dans lequel l'homéostasie est menacée ou perçue comme telle ⁽⁸⁾, ⁽⁴⁰⁾, ⁽¹²⁾.

Ces différentes notions aboutissent toutes à une même finalité qu'est l'adaptation.

Il semble aujourd'hui de plus en plus évident que l'adaptabilité et la résistance au stress soient des prérequis fondamentaux, qui vont intervenir à différents niveaux dans l'organisme dans le but de rétablir un équilibre indispensable à la vie (43), (30), (12),(40). Le stress est alors une des voies majeures des bouleversements des systèmes d'homéostasie. En effet, cette réactivité au stress peut avoir des implications sur l'état de santé et semble influencer la susceptibilité individuelle à développer des maladies aussi bien psychologiques, métaboliques, inflammatoires ou encore auto-immunes (44), (31), (32), (27).

2.2. Les facteurs de stress aigu et chroniques

Le stress est une rupture de l'état d'équilibre de l'organisme, et les agents le provoquant sont alors extrêmement variés. On peut cependant les classer en deux grandes catégories :

- les agents physiques : par exemple les différences de température, la fatigue, les agents toxiques, les traumatismes, les brûlures (42)
- les agents psychologiques et sociaux : par exemple le divorce, le chômage ou la pauvreté.

Toutes ces contraintes, quelles que soient leurs natures provoquent un état réactionnel non spécifique de l'organisme qui peut être décrit à travers des réponses à la fois physiologiques, psychologiques et comportementales.

Le stress peut également être envisagé comme un processus à court terme ou à long terme. Lorsqu'un stimulus active le système de stress, cela entraîne la libération

d'hormones et autres médiateurs essentiels pour l'adaptation, dans le but de préparer l'individu à faire face à une contrainte. Les effets sur l'organisme sont généralement bénéfiques, et un retour à la normale est observé après l'arrêt du stimulus (30), (40).

Lorsque le stimulus perdure (stress chronique), les médiateurs sont alors libérés de façon continue, conduisant à l'usure de l'organisme(32), et produisant des effets néfastes sur l'organisme qui se voit dans l'impossibilité de retrouver un état d'équilibre. C'est cette chronicité qui entraîne la rupture de l'homéostasie conduisant à la maladie.

2.2.1. *Le stress chronique psycho-social*

Ray(2004), insiste sur l'importance des variables sociales et psychosociales dans le déclin de certaines maladies. Il semble donc que l'étude approfondie du stress et en particulier le stress chronique psycho-social soit primordiale afin de mieux comprendre les mécanismes d'apparition des maladies.

Dans les sociétés modernes, le stress chronique s'observe de plus en plus. Il est plutôt d'ordre psychologique ou social et peut se prolonger de manière indéterminée (40). On parle alors de stress chronique psycho-social.

Bierhaus et coll(2003), associent le stress chronique psychosocial à des événements de vie néfastes comme la pression sur le lieu de travail, la qualité du mariage, la solitude, le manque de soutien social ou encore les relations personnelles et familiales détériorées.

Kopp et coll(2007), qui examinent les relations entre le stress chronique et les changements sociétaux, apportent des éléments et un point de vue très intéressant. Ils partent de l'observation d'une hausse de mortalité en Europe de l'Est depuis les dernières décennies. Cette baisse de l'espérance de vie ne semblant pas être liée à des facteurs de risques standards comme le tabac, l'alcool ou un régime alimentaire riche en lipides, il a été supposé que la contribution des facteurs psycho-sociaux jouaient un rôle important.

Plusieurs enquêtes ont alors mis en évidence une hausse des tensions sociales, une hausse du stress et de dépression nerveuse.

Dans une étude épidémiologique menée en Hongrie⁽²⁶⁾, il a été observé une détérioration précoce de la santé et un risque élevé de mort prématurée chez les personnes avec un statut socio-économique faible. Cependant, même si le statut social et les revenus personnels sont une prédiction significative de la mortalité, il semble que ce ne soit pas tant la difficulté sociale en elle-même mais l'expérience subjective d'un relatif désavantage, un état émotionnel négatif prolongé (ce que l'on peut assimiler au stress chronique) qui présente un facteur de risque pour la santé.

De plus, on décrit des différences entre les hommes et les femmes. En effet, il semble que chez les hommes les facteurs de stress chronique sont plutôt les tensions au travail, la perte de contrôle sur la vie et la solitude, tandis que chez les femmes ce sont la qualité des relations personnelles et familiales et l'insécurité de l'emploi qui ressortent.

2.2.2. Les méthodes d'évaluation du stress chronique

Différents outils permettent d'évaluer la sévérité du stress, de le comparer et de l'associer à différents éléments. Il existe plusieurs méthodes :

- des méthodes d'induction, permettant d'évaluer les effets du stress sur l'organisme. Des mesures (du taux de médiateurs par exemple) sont alors réalisées avant et après induction. Ces méthodes sont principalement utilisées dans l'étude de la physiologie^{(2), (44), (46)}.

Parmi elles, il existe le Trier Social Stress Test (TSST). Il s'agit d'un test standardisé réalisé en laboratoire comprenant une période de préparation, puis une libre expression et un travail d'arithmétique face à un auditoire. Il est souvent utilisé, néanmoins, chez certains sujet habitués à parler en public une accoutumance est susceptible de biaiser les résultats.

- Pour évaluer et comparer les effets du stress chronique, des questionnaires d'auto évaluation sont utilisés. Ils mesurent le niveau de perception du stress, on peut ainsi identifier des personnes chroniquement stressées et les comparer à des groupes témoins^{(18), (25), (27), (29)}.

On peut citer parmi eux :

-STAI (state trait anxietyinventory) qui évalue la prédisposition personnelle à l'anxiété associée au stress.

-Spielberger State AnxietyScale mesurant également l'anxiété.

- Life Event Scale comprenant 43 items dans plusieurs catégories telles que les relations personnelles, le travail, les ressources financières, la santé, la maladie ou l'éducation. Les contraintes quotidiennes et la façon dont l'individu y fait face sont alors mises en évidence. Deux catégories de personnes sont ainsi observées : certaines ont un niveau élevé d'adaptabilité et d'autres non.

Ces questionnaires, remplis par les candidats, sont un bon moyen à l'heure actuelle de mesurer le niveau de perception du stress ; niveau de perception significativement différent selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation ou encore le milieu culturel⁽²⁹⁾.

3. Caractère subjectif et initiation de la réponse au stress

Cette partie a pour but d'apporter quelques réponses aux questions : pourquoi réagissons-nous si différemment face aux évènements indésirables de la vie ? Pourquoi face à un évènement similaire, un écart très important des réponses individuelles peut-il être observé ?

Nous allons d'abord aborder les influences environnementales sur la réponse au stress. Puis un nouveau paradigme en plein essor sera explicité, la psycho-neuro-immunologie. Celui-ci vise à mieux cerner les relations existant entre les fonctions du corps et les fonctions cognitives. Et enfin, nous examinerons l'intégration de l'information au niveau du cerveau.

3.1. Les influences environnementales de la réponse au stress

Notre conception du stress est une conception éminemment subjective. En effet, il existe d'énormes différences inter-individuelles à faire face à l'environnement. Comme évoqué précédemment, le stress survient lorsque le sujet est en déséquilibre. En d'autres termes, lorsque les demandes environnementales dépassent les capacités d'adaptation d'un individu. Il y a ainsi deux éléments principaux à prendre en compte :

- la demande qu'elle soit réelle ou perçue
- les capacités d'adaptation de l'individu.

Nous allons maintenant nous intéresser aux capacités d'adaptation, puis aux sources d'influences susceptibles de les modifier. Plusieurs travaux ont mis en évidence une influence de la perception du stress par des prédispositions génétiques, le comportement et le vécu (32).

Les réactions de stress semblent intimement liées à la stabilité psychologique et comportementale. Des individus stables sur le plan psychologique possèdent des capacités d'adaptation supérieures par rapport à des individus moins stables sur le plan émotionnel et comportemental (40). Il y a un certain nombre d'éléments environnementaux qui sont en rapport avec cette stabilité psychologique et donc en rapport avec les capacités d'adaptation des individus.

Parmi eux figurent surtout l'influence de l'environnement social et les événements de début de vie.

En effet, les résultats d'études d'observation ont montré que l'isolement social subjectif, à savoir la perception d'un manque de soutien social ou encore le sentiment de solitude, étaient associés à une augmentation du taux de cortisol circulant, hormone de stress.

D'autre part, de nombreuses publications (7, 13, 27, 32, 34, 48) rapportent des effets de l'environnement in utero et de la petite enfance sur le développement.

Il est expliqué que la prédisposition génétique d'une part, mais également et surtout les événements au début du développement comme par exemple des abus, la négligence ou encore d'autres sortes de stress précoces, conduisent à des cascades de réaction qui prédisposent l'organisme à réagir par la suite et tout au long de la vie de façon excessive sur le plan physiologique et comportemental face aux contraintes (32). En effet un milieu stable dans l'enfance est un facteur très important susceptible d'affecter la santé tout au long de la vie future.

Une autre publication de Champagne(2010), explique que des liens parents-enfants solides sont associés à une meilleure estime de soi, une diminution des traits d'anxiété et une réduction de l'activation du striatum ventral de la réponse au stress. Le striatum ventral est une structure cérébrale associée à des structures limbiques et à certaines régions du cortex pré-frontal responsables de la cognition. On peut donc dire que ces liens diminuent la perception du stress.

Une autre étude⁽³⁹⁾ a également mis en évidence un lien entre l'estime de soi et la réactivité au stress : les individus ayant une faible estime de soi sont susceptibles d'être exposés à des niveaux plus élevés de stress. Des problèmes de complexité comparables seront vécus comme plus difficiles chez ces individus comparés à des groupes témoins.

Plusieurs publications ont mis en évidence les effets importants des interactions sociales sur le développement du cerveau. Des exemples peuvent être retrouvés par l'observation des relations mère-enfant. Un attachement dit « sécurisant » prédit à long terme une résistance à la détresse physique et psychologique tandis qu'un attachement dit « non sécurisant » prédit une augmentation du risque d'anxiété et de dépression nerveuse⁽⁷⁾.

En résumé, les évènements du début de la vie déterminent les évènements physiologiques et comportementaux futurs jusqu'à l'âge adulte ⁽³²⁾. En plus du risque immédiat sur la santé associé directement au contexte familial, ces effets physiologiques et comportementaux peuvent avoir des effets à long terme sur la santé et sur le bien être tout au long de la vie ^{(48), (13)}.

3.2. Un nouveau paradigme pour comprendre la santé et la maladie : la psychoneuro-endo-immunologie (PENI)

Lorsque l'on s'intéresse à la question : pourquoi sommes-nous différents dans notre perception du stress ? Il semble tout à fait approprié de se référer à ce nouveau concept. La PENI est un paradigme expliquant les mécanismes qui étudient les relations entre le corps et l'esprit^{(40), (38)}. Elle est de grand intérêt pour les relations entre le comportement et la santé. Ce paradigme est considéré comme étant la réunification des fonctions cognitives et corporelles. Cela inclut des chercheurs et des scientifiques de plusieurs domaines tels que les neurosciences, la médecine, la physiologie, la pharmacologie qui apportent des éléments de preuves de ces interactions.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude sur le stress puisqu'il s'agit d'une fenêtre d'observation des effets de l'environnement sur le comportement, la physiologie et, de façon plus générale, sur le corps^{(38), (40)}.

L'étude de ces relations commence par le cerveau. C'est l'organe qui se trouve à la frontière du corps et de l'esprit et il est considéré comme une première ligne de défense. La PENI part du principe que l'esprit fait partie intégrante du cerveau et que lorsque nous changeons nos pensées, nous changeons notre cerveau et donc notre biologie et notre corps. En effet, les pensées et les sentiments ne sont rien de plus que des activités chimiques et électriques des cellules nerveuses du cerveau^{(38), (40)}.

Il y a quatre systèmes qui interagissent dans le traitement de l'information chez l'homme :

- l'esprit (ou psyché)
- le système endocrine
- le système nerveux
- le système immunitaire.

Ils sont en continuelle communication les uns avec les autres. Dans des conditions optimales, ces quatre systèmes interagissent en homéostasie et cet équilibre favorise la santé et le combat contre les maladies. Plusieurs éléments interviennent pour l'influencer comme la personnalité, l'hérédité, le mode de vie ou encore l'environnement. Toute perturbation importante non compensée est susceptible d'être pathogène.

Le stress semble être une voie majeure des bouleversements des systèmes homéostatiques liés à la santé. Nous nous intéressons dans cette partie aux mécanismes d'apparition du stress et comme nous l'avons évoqué plus haut, deux composants sont à considérer :

- la demande environnementale
- les capacités d'adaptation des individus

Il est évoqué dans les travaux sur la PENI que ce qui importe ne sont pas les capacités d'adaptation en elles-mêmes, mais les capacités que l'individu estime avoir. Ainsi le déterminant qui semble être le plus important est la perception de la situation (31). Cette perception est intimement liée à l'équilibre psychologique.

Un nouveau concept est alors proposé par Ray (2004) : la psychostasie se référant à des mécanismes et à des processus essentiels pour maintenir l'équilibre psychologique d'un individu. Quand l'équilibre psychologique (psychostasie) ne peut pas être atteint, le stress psychologique se met alors en place. L'auteur explique que la psychostasie dépend de processus acquis et non innés, qu'ils ne sont pas automatiques et requièrent un effort conscient. La psychostasie répond aux mêmes règles d'équilibre et résulte de l'équation entre les demandes de l'environnement (physiques ou psychologiques) et les capacités d'adaptation.

Quatre principaux paramètres dont dépendent les capacités d'adaptation, sont alors décrits :

- la connaissance :

Il s'agit des informations dont nous disposons sur le monde qui nous entoure et la façon dont il fonctionne. La connaissance est assez difficile à évaluer, on la substitue donc au niveau d'éducation. Il semblerait que tandis que le nombre d'années d'études supérieures augmente, le taux de mortalité diminue. Néanmoins, la vraie relation est probablement l'équation de plusieurs variables, et une relation directe significative n'a pas pu être démontrée ; il s'agit simplement d'une observation.

- les ressources internes :

Elles représentent les techniques acquises qui déterminent notre perception du monde. Il s'agit également d'un ensemble de croyances acquises depuis la naissance et du degré d'optimisme.

- le support social :

C'est le système interpersonnel que les individus ont développé et auquel ils participent. La solidité du système de cohésion social est liée au taux de mortalité. En effet un système de cohésion sociale fort est corrélé à un faible taux de mortalité (26), (40).

- la spiritualité

Nos croyances sur l'ordre, la moralité, la finitude, les croyances à un pouvoir divin influencent notre perception de ce qui nous entoure.

Ces quatre paramètres sont des éléments d'explication des différences individuelles de la réponse au stress, car ils font état de la perception du monde extérieur qui est propre à chacun.

4. Mécanismes physiologiques

4.1. Concept précurseur (Selye) : le syndrome général d'adaptation

Hans Selye(1936), (1950), médecin canadien, a été un des pionniers dans la recherche sur les effets biologiques des organismes soumis au stress. Selon lui la réponse au stress est non spécifique et l'héritage de ses recherches reste encore influent aujourd'hui : C'est pourquoi il paraît utile de citer ses travaux. Un des premiers à chercher à comprendre les connexions entre l'organisme et la nature, il a étudié les effets du stress sur les hormones, en particulier les corticostéroïdes, et sur le cerveau. Il est à l'origine d'un concept clé : le syndrome général d'adaptation (GSA).

L'expérimentation sur le rat a montré que l'organisme était gravement endommagé par des agents non spécifiques lorsqu'il est exposé au froid, à une intervention chirurgicale, un exercice musculaire excessif ou à une intoxication d'une dose sublétales de diverses drogues.

Un syndrome typique apparaît, et les symptômes qui se développent semblent indépendants du type d'agent utilisé. C'est de cette observation chez les rongeurs que débute la description du GSA. Trois grandes phases sont décrites :

- une réaction initiale d'alarme
- une période de résistance
- une phase d'épuisement et d'usure.

On considère la première comme étant l'expression d'un signal d'alarme de l'organisme lorsqu'il est confronté à une situation critique qui place le sujet en déséquilibre. La deuxième phase met en évidence les efforts de l'organisme pour s'adapter aux nouvelles conditions. En effet, si l'agent de stress persiste avec une relative petite dose, l'organisme élabore des résistances et on observe un retour à la norme du fonctionnement des organes.

En revanche, lorsque l'agent persiste avec une forte dose ou lorsque l'organisme se trouve dans l'incapacité de trouver une solution d'adaptation, cela conduit à la troisième phase : l'épuisement, qui peut devenir irréversible et conduire à la mort.

Ces travaux ont permis de mettre en évidence certaines cascades de réaction et d'établir le rôle de certaines hormones que nous allons développer par la suite.

4.2. Mécanismes intervenants dans un organisme soumis à une contrainte

4.2.1. Le cerveau : premier centre d'intégration de l'information

Le cerveau constitue le siège des fonctions cognitives et c'est par cet organe complexe que l'organisme perçoit et traite les informations internes et externes. Ce contrôle centralisé permet des réponses rapides et coordonnées aux variations environnementales.

Lorsque le cerveau perçoit un événement stressant, une réponse physiologique et comportementale est initiée avec pour but de mener l'organisme à rétablir l'homéostasie. C'est ce centre d'intégration qui coordonne la réponse comportementale et neuroendocrine face aux contraintes.

Cependant, il faut noter que certaines contraintes sont qualifiées de stressantes tandis que d'autres qui activent les mêmes systèmes sont simplement liées au rythme diurne et à la capacité de l'organisme à coordonner le cycle éveil/sommeil (21), (30), (32). Il est donc nécessaire de tenir compte de ce paramètre dans les études qui sont menées car il pourrait constituer un biais de conception.

L'agent stressant peut être un signal sensoriel évoqué par la douleur par exemple, ou bien par une perte de sang. Ces signaux activent le noyau hypothalamique paraventriculaire (PVN) via des projections ascendantes du tronc cérébral ou par le biais d'autres régions sensorielles. En ce qui concerne les stimuli psychologiques ou sociaux, ils se produisent dans les structures limbiques du cerveau, les amygdales et l'hippocampe, ainsi que dans le cortex préfrontal. Ces structures transforment les signaux extérieurs en signal électrique qui sera alors transmis à l'hypothalamus via un complexe neuronal (12), (45).

Que les informations soient physiques ou psychologiques, le cerveau les intègre et les transforme afin d'activer par la suite la réponse non spécifique du système de stress.

Le système de stress sera activé par des éléments centraux situés dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. Ils comprennent :

- les neurones du noyau paraventriculaire du système arginine-vasopressine (AVP)
- les neurones CRH (corticotropin-releasing-hormone) du locus coeruleus du tronc cérébral
- les neurones CRH du noyau hypothalamique paraventriculaire
- et d'autres groupes de cellules noradrénergiques (9), (36).

La libération de CRH et AVP active principalement deux grands systèmes (36), (45) :

- le système nerveux sympathique
- le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

On considère que la réponse au stress peut être conceptualisée comme survenant en deux phases, une phase de courte latence par le système sympathique et une phase d'action plus lente par le système HHS (46).

Le degré d'activation varie selon les composantes psychologiques de la situation : l'imprévisibilité, la nouveauté, l'anticipation, ou l'accoutumance, par exemple. De plus, chaque fois que le cerveau a besoin d'énergie pour remplir sa fonction (du glucose), il active l'axe HHS.

Ces quelques variables donnent un aperçu de la complexité des voies de signalisation dont plusieurs éléments restent encore à évaluer car les mécanismes de fonctionnement sont encore mal connus.

4.2.2. Le système nerveux sympathique

Ce système est aussi appelé le système hypothalamo-sympathico-adrénergique. En effet, la stimulation des centres hypothalamiques active des branches du système nerveux sympathique produisant la libération des catécholamines^{(41), (46)}. Les catécholamines sont :

- la noradrénaline issue des fibres nerveuses sympathiques post-ganglionnaires
- et l'adrénaline sécrétée par les médullo-surrénales.

Ces substances sont d'action rapide et s'observent surtout lors des phases de stress aigu. Elles vont agir à différents niveaux notamment dans le domaine cardio-vasculaire. Elles produisent de larges effets à travers le corps tels que la vasoconstriction, l'accélération du rythme cardiaque, la migration des cellules immunitaires ou encore le renforcement de la mémoire liée à la peur ⁽³²⁾.

4.2.3. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

L'axe HHS joue un rôle important dans l'homéostasie basale liée au stress. L'hypothalamus active via l'hormone CRH la synthèse et la libération d'ACTH (adreno corticotrophin hormone) par l'hypophyse antérieure. L'ACTH va à son tour activer la synthèse et la sécrétion de glucocorticoïdes, tels que le cortisol, par le cortex surrénalien^{(9), (12)}.

Les glucocorticoïdes sont les effecteurs finaux de l'axe HHS et réglementent un large éventail de fonctions physiologiques essentielles à la vie. Ils exercent leurs effets par le biais de récepteurs intracellulaires répartis de façon ubiquitaire. En effet, les récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents dans quasiment tous les tissus et organes du corps et ils participent à l'induction des enzymes du foie impliqués dans le métabolisme énergétique, à la migration des cellules immunitaires, à la production de cytokines ou encore à la formation des souvenirs liés à la peur. De plus, ils jouent un rôle primordial dans la régulation de l'activité basale de l'axe HHS ainsi que dans la cessation de la réponse au stress en exerçant une rétroaction négative sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Cette rétroaction va inhiber la sécrétion de CRH et d'ACTH et sert ainsi à limiter la durée d'exposition des tissus aux glucocorticoïdes^{(9), (12)}.

En résumé : CRH active ACTH qui entraîne la libération de glucocorticoïdes. Et les glucocorticoïdes exercent une rétroaction sur CRH et ACTH.

La sécrétion d'ACTH par l'hypophyse est également activée par le système arginine-vasopressine (AVP), qui fonctionne en synergie avec CRH.

Il convient de noter que cet axe HHS est actif dans l'organisme en dehors des situations de stress. En effet, dans un contexte non stressant, CRH et AVP sont sécrétés de façon circadienne et pulsatile. De ce fait, la fréquence et l'amplitude des sécrétions d'ACTH et de cortisol sont plus élevées le matin et sont perturbées par des changements de l'éclairage, par l'alimentation ou encore en fonction des horaires de la journée.

4.2.4. Les fonctions centrales et périphériques de la réponse au stress

Ainsi, la réponse au stress est médiée par le système de stress se trouvant à la fois dans le système nerveux central (SNC) et dans les organes périphériques. Les effecteurs principaux du SNC comprennent les hormones AVP et CRH. Les effecteurs périphériques sont les glucocorticoïdes réglementés par l'axe HHS et les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) réglementés par le système nerveux sympathique systémique et médullosurrénalien⁽⁸⁾.

Des changements apparaissent dans le SNC et dans les tissus et organes périphériques. Au niveau du SNC, ces modifications sont cruciales pour la coordination centrale de la réponse au stress et conduisent à l'augmentation de l'oxygénation et à l'augmentation de la nutrition du cerveau.

L'objectif du SNC va être :

- la facilitation de l'éveil, de la vigilance et de la cognition
- l'inhibition des fonctions végétatives telles que la reproduction, l'alimentation et la croissance.

Les organes périphériques vont alors avoir pour objectif :

- une augmentation de l'oxygénation
- la nutrition du cerveau, du cœur et des muscles squelettiques
- une augmentation du tonus cardio-vasculaire et respiratoire
- une augmentation du métabolisme (catabolisme énergétique et inhibition de la reproduction et de la croissance).

Toutes ces modifications visent à préparer l'organisme à répondre aux contraintes de l'environnement⁽⁸⁾.

4.3. Les marqueurs de stress

Lors des études menées sur le stress, on est souvent obligé d'utiliser des marqueurs de stress afin, par exemple, d'évaluer certains paramètres qui pourraient déclencher le système de stress ou encore pour évaluer les éléments qui modifient la réponse. Pour ce faire, il est intéressant d'utiliser un marqueur à la fois fiable et utilisant des méthodes simples de recueil et de mesure.

Les recherches des dernières décennies ont clairement mis en évidence le cortisol salivaire comme un biomarqueur utile et valide dans la recherche sur le stress (27). En effet, l'activation de l'axe HHS entraîne une augmentation de cortisol. Il apparaît dans une étude qui traite des effets du stress psychologique sur le taux salivaire de cortisol (46), que celui-ci était étroitement corrélé à la concentration de cortisol dans le sérum. De plus, le recueil de salive s'effectuant par écouvillonnage cela présente un intérêt quant à la facilité de mise en œuvre par rapport à la prise de sang.

Ainsi, la plupart des études tiennent compte du niveau de cortisol salivaire comme une mesure fiable de l'axe HHS. Toutefois, la réponse de cet axe est modulée par plusieurs facteurs dont il convient de tenir compte afin d'apporter de la crédibilité dans les expériences.

Un des premiers facteurs à prendre en considération : le moment de la journée où sont effectuées les analyses. Le taux de cortisol répond à un rythme circadien, il est donc plus élevé le matin. Il semble que la fenêtre de temps qui convient pour réaliser les expériences soit la fin d'après-midi (27).

Un deuxième facteur dont il faut tenir compte est l'utilisation d'éthinylestradiol contenu dans les contraceptifs oraux. Ils stimulent la synthèse de CBG (cortisol binding globuline), une protéine de liaison du cortisol, cela entraîne donc une baisse du niveau total de cortisol libre dans le sang. Le cortisol libre représente la fraction de l'hormone biologiquement active. Cela implique que le cortisol salivaire, converti de façon enzymatique à partir du cortisol libre sanguin, ne se comporte pas de façon tout à fait

linéaire dans des conditions qui influent sur le niveau de CBG tels que les contraceptifs oraux, le cycle menstruel ou la grossesse (21), (27).

Le cortisol salivaire reste un biomarqueur utile aussi longtemps que l'on a à l'esprit ses variances.

Il reflète l'activité de l'axe HHS. Pour évaluer l'activité du système nerveux sympathique, il est possible aujourd'hui de mesurer le niveau des catécholamines dans le sang par des méthodes électrophysiologiques. Cependant ces méthodes sont complexes et onéreuses.

Il a alors été proposé dans ce contexte l'utilisation de l' α amylase salivaire (sAA)⁽⁴¹⁾. Les branches sympathiques et parasympathiques qui innervent les glandes salivaires sont à la base de cette hypothèse. En effet, il a été constaté que la stimulation sympathique augmentait la sécrétion des protéines salivaires et que la stimulation parasympathique augmentait le débit salivaire. La protéine sAA semble ainsi être associée aux changements de catécholamines induits par le stress chronique.

Des études sont en cours pour valider la fiabilité de ce marqueur dans l'évaluation du système nerveux autonome impliqué pendant le stress⁽⁴¹⁾.

5. Un nouveau concept pour comprendre les effets du stress par Bruce McEwen

Bruce McEwen(1998, 2004), professeur de neurosciences américain, a beaucoup travaillé sur le stress au cours de ces dernières années. Il a étudié les mécanismes d'homéostasie, et a proposé deux termes pour expliquer l'adaptation impliquant des mécanismes neuronaux, neuroendocrines et neuro-immunitaires. Il parle d' « allostase » et de « charge allostatique »(22), (32).

Il propose cette formulation parce que le terme stress avec son utilisation généralisée dans la culture populaire, était un terme ambigu pour décrire la manière dont l'organisme fait face aux contraintes aussi bien environnementales que psychosociales ou physiques.

Ainsi il conçoit le stress non plus comme un évènement mais comme une condition de l'existence humaine. Il apporte une vision plus large des évènements de la vie quotidienne qui augmentent l'activité des systèmes physiologiques qui vont conduire à l'usure du corps.

L'auteur souligne que l'image évoquée par le stress aussi bien dans la presse que dans la médecine moderne a été péjorative et la réponse considérée comme nuisible. La proposition de ces deux nouveaux concepts vont permettre d'expliquer comment les actions adaptatives à court terme sont bénéfiques et comment les effets cumulatifs sur le long terme sont néfastes.

5.1. Allostase et charge allostatique

L'auteur est parti du principe que l'expérience subjective de stress ne doit pas toujours être corrélée à la production de médiateurs physiologiques du stress(22), (30), (31), (32). En effet, ces hormones aussi appelées « médiateurs de stress » comme les

catécholamines et le cortisol varient également dans leur sécrétion basale selon un rythme circadien coordonné par le cycle lumière-obscurité. Ce constat a renforcé l'idée que le terme stress était utilisé de façon inadéquate.

Une nouvelle formulation a été fournie :

- Allostase : c'est un terme qui se réfère au maintien de la stabilité ou de l'homéostasie lors d'un changement. Lorsque les médiateurs de l'allostase, tels que le cortisol ou l'adrénaline, sont libérés en réponse à un stimulus stressant ou à un facteur de style de vie comme l'alimentation, le sommeil, l'exercice, ils favorisent l'adaptation et sont généralement bénéfiques.
- Le concept de charge allostatique a été proposé pour se référer aux effets cumulatifs qui conduisent à l'usure du corps. Le corps subit cette usure en raison de cycles répétés d'allostase ou du fait de l'inadéquation de la réponse ou encore du fait de l'incapacité de l'organisme de bloquer les réponses après l'arrêt d'un stimulus.

La charge allostatique est un concept plus large que le stress chronique et englobe plusieurs aspects de la vie individuelle qui affectent la régulation et le niveau des médiateurs de l'allostase. La charge allostatique reflète le défi normal de la vie quotidienne ainsi que les conséquences du choix de style de vie tels que l'alimentation, l'exercice, la consommation de tabac et d'alcool.

Ces deux notions s'appliquent à la physiologie mais également à la réponse comportementale. En effet, il y a des aspects positifs à court terme et négatifs sur le long terme de ces comportements d'adaptation. Cela peut être illustré par l'exemple de la consommation d'alcool et de tabac qui apporte un effet perçut comme bénéfique à court terme mais produisent des effets néfastes à long terme.

5.2. Applications de ces concepts pour le système cardio-vasculaire, le système immunitaire et pour le cerveau

Dans le cerveau, l'allostase par l'action des stéroïdes surrénaliens et des catécholamines favorise la mise en mémoire des événements émotionnels. C'est un effet bénéfique car cela permet de faire appel plus facilement et plus rapidement aux systèmes de réponse lors des contraintes futures. Néanmoins, une hyperactivité de l'axe HHS qui conduit à une hyperactivité des neurotransmetteurs représente une charge allostatique. En effet, cela conduit à long terme à des dysfonctionnements cognitifs, à une réduction de l'excitabilité des neurones, voire à leur atrophie sur le plus long terme. Dans des cas extrêmes cela va conduire à la mort des cellules du cerveau, en particulier, celles de l'hippocampe^{(22), (30), (31), (32)}.

Dans le système cardiovasculaire, l'allostase correspond à l'ajustement par les catécholamines du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Cela favorise l'adaptation du corps face au cycle sommeil-éveil, à l'exercice et à l'effort physique. Cependant les tensions répétées de la pression artérielle lors d'un stress chronique au travail par exemple accélère l'athérosclérose et agit en synergie avec le métabolisme hormonal conduisant à l'obésité abdominale et au diabète de type II. Ces effets néfastes correspondent à la charge allostatique. Les stéroïdes surrénaliens participent également à l'allostase par l'amélioration de la prise alimentaire et par la facilitation de la reconstitution des énergies de réserves. Lorsque l'axe HHS est hyperactivé, cela conduit à des résistances à l'insuline et à l'accélération de la progression du diabète de type II ainsi qu'à l'obésité abdominale, l'athérosclérose et l'hypertension^{(22), (30), (31), (32)}.

Dans le système immunitaire, les glucocorticoïdes et les catécholamines favorisent l'allostase en facilitant la migration des cellules immunitaires vers les organes et tissus afin de combattre les infections (qui représentent un défi pour l'organisme). Ces médiateurs modulent ainsi l'expression des hormones du système immunitaire, et l'expression des cytokines et des chimiokines. L'hyperactivité chronique des médiateurs de stress (charge allostatique) a des effets immunosuppresseurs^{(22), (30), (31), (32)}.

5.3. Les différents types de charge allostatique

Comme déjà évoqué, la charge allostatique représente les déséquilibres et l'usure de l'organisme face aux contraintes qui conduisent à la maladie. Ces déséquilibres surviennent dans quatre principales circonstances^{(22), (30), (31), (32)} :

- un premier type correspond à un état de stress répété sur le long terme entraînant une élévation répétée des médiateurs,
- le deuxième type correspond à un manque d'adaptation, à l'incapacité de l'organisme à s'adapter aux agents de stress,
- un troisième type implique l'échec à mettre au repos la réponse hormonale après l'arrêt de la stimulation. Un exemple de ce type s'observe chez des patients présentant une augmentation de la pression artérielle qui décroît lentement ; phénomène observé chez beaucoup d'individus avec une histoire familiale d'HTA (hypertension artérielle). Il s'agit là d'une réponse prolongée en raison d'un retard de fermeture,
- le quatrième type correspond à une réponse inadéquate responsable d'une hyperactivité d'autres systèmes comme par exemple les cytokines inflammatoires.

Ainsi, les concepts d'allostase et de charge allostatique sont proposés afin de mieux mettre en évidence les efforts de l'organisme pour maintenir un état d'équilibre (allostase). Lorsque l'organisme n'est plus en mesure de maintenir cet état de balance indispensable à la santé, on parle de charge allostatique traduisant le déséquilibre et l'usure du corps.

Ce déséquilibre est susceptible d'entraîner des pathologies préjudiciables pour l'organisme. Par exemple, la modification de la composition salivaire entraîne une baisse des IgA salivaires, une modification du pH, et du pouvoir tampon de la salive pouvant conduire à la carie ou à des parodontopathies^{(22), (30), (31), (32)}.

6. Les facteurs épigénétiques

Le travail sur le stress et ses effets sur l'organisme doit inclure l'étude des facteurs épigénétiques. Il est de plus en plus évident que l'environnement influe sur le génome. De même, les mécanismes d'adaptation de l'organisme s'effectuent également sur un plan génétique et plus précisément sur un plan épigénétique. Après avoir expliqué la nature des facteurs épigénétiques et leurs activités de régulation, leur intérêt dans l'étude du stress sera mis en évidence.

6.1. Que représentent les facteurs épigénétiques ?

Historiquement, le terme épigénétique a été utilisé pour décrire la dynamique d'interactions entre les gènes et l'environnement entraînant des variations phénotypiques (7). Il est maintenant couramment utilisé pour décrire les variations du phénotype non attribuables aux variations de la séquence d'ADN. Il possède une définition spécifique se référant à des mécanismes moléculaires qui n'atteignent pas la séquence génomique.

Pendant longtemps, le génome humain a été considéré immuable et, par simplification, établi dès la conception. Cela est en partie vrai, car la séquence codante de la chaîne d'ADN reste relativement inchangée au cours de la vie. L'épigénétique, appelée aussi étude des séquences non codantes de l'ADN, est au centre de la médecine moderne. Elle peut aider à expliquer la relation entre le patrimoine génétique des individus, l'environnement, la santé et la maladie. L'état épigénétique diffère selon les tissus et au cours de la vie, tandis que la séquence d'ADN demeure essentiellement la même (17), (35), (47). Bien que les cellules d'un organisme multicellulaire soient génétiquement identiques, elles sont structurellement et fonctionnellement distinctes en raison de l'expression différentielle des gènes. Cela implique que des éléments entourant le génome régulent l'expression de ces derniers.

L'épigénome fait référence à l'ensemble des processus et des mécanismes qui régissent l'expression des gènes sans produire de changements dans la séquence primaire de l'ADN. Pour ce faire, les marques épigénétiques ouvrent l'accès à la chaîne primaire d'ADN au dispositif de régulation de l'expression des gènes.

C'est ainsi que des phénotypes seront adaptés aux demandes environnementales (47). En effet, l'épigénome est sensible à l'environnement et est modifié par de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques(7), (17), (35), (47).

6.2. Les mécanismes de régulation du génome et de l'activité cellulaire

La régulation des gènes est un processus dynamique qui nécessite d'explorer des mécanismes moléculaires par lesquels des effets sur l'expression du génome sont atteints. La connaissance de leur potentiel permet de comprendre le lien biologique existant entre le vécu d'un organisme, et les différences individuelles dans le neurodéveloppement, la physiologie et le comportement.

Aujourd'hui il est admis que la régulation de l'expression des gènes se fait par le biais des modifications épigénétiques. Ces modifications sont héritées, non seulement lors de la mitose mais peuvent également être transmises à travers les générations (7), (13), (14), (17), (24).

L'épigénome est particulièrement sujet à la dérégulation durant la gestation, le développement néonatal, la puberté et chez le sujet âgé. Cependant, il est le plus vulnérable aux facteurs environnementaux pendant l'embryogenèse, car le taux de synthèse de l'ADN est élevé (14).

Les deux principaux mécanismes épigénétiques couramment étudiés sont la méthylation de l'ADN, d'une part, et la modification des histones qui s'inscrit dans la modification de la structure de la chromatine, d'autre part (13), (14), (17), (24), (47).

6.2.1. Structure de la chromatine

La chromatine est une nucléoprotéine complexe qui emballe l'ADN génomique linéaire à l'aide d'un ensemble de nucléosomes. Un nucléosome possède 146 paires de bases d'ADN enroulées autour d'un octamer de protéines histones. Les protéines histones sont étroitement associées à l'ADN dont elles permettent la compaction autour des structures nucléosomiques^{(14), (17)}.

La modification des histones, comme l'acétylation par exemple, transforme ainsi l'accès de l'ADN pour le dispositif de transcription des gènes. La relaxation des nucléosomes condensés est importante pour l'activité du gène. Les protéines qui coopèrent avec les facteurs de transcription afin d'activer ou de mettre au silence les gènes agissent en acétylant ou en désacétylant les histones^{(14), (17)}.

L'acétylation des histones, médiée par l'enzyme histone-acétyltransférase, est en général associée à l'activité transcriptionnelle car ainsi l'affinité des histones avec l'ADN est réduite et l'emballage de la chromatine est relâché.

La désacétylation quant à elle est médiée par l'enzyme histone-désacétylase et est associée à la répression de la transcription, ce qui réduit les gènes au silence.

6.2.2. Méthylation de l'ADN

Un autre moyen dont dispose l'organisme pour activer ou réprimer l'activité transcriptionnelle d'un gène, est la méthylation de l'ADN. Celle-ci est associée à la mise au silence des gènes ^{(14), (17)}.

Elle s'effectue sur la cytosine en position carbon-5 du dinucléotide CpG ⁽¹⁴⁾. C'est une modification post-synthétique de l'ADN dans laquelle un groupe méthyle est transféré de façon enzymatique sur la position carbon-5 de l'anneau de cytosine. Cette réaction est catalysée par l'enzyme DNA-méthyltransférase.

Chez les mammifères, l'état méthylé est maintenu au cours de la division cellulaire. Durant la réplication semi-conservatrice de l'ADN, un groupe CpG méthylé sur le brin parent est associé à un groupe CpG non méthylé nouvellement synthétisé sur le brin fille. L'enzyme DNA-méthyltransférase recherche sur le brin parent les îlots CpG méthylés et ajoute un groupe méthyle sur le brin fille au cours de la mitose. On observe alors un marquage épigénétique ou empreinte génomique qui peut se retrouver à travers les générations (7), (13), (14), (17), (24).

6.3. Facteurs épigénétiques et adaptation à l'environnement

Le stress traite des mécanismes qui conduisent l'organisme à s'adapter à son environnement. Ils s'effectuent sur le plan génétique par la modification des facteurs épigénétiques.

La vie d'un individu n'est pas uniquement définie par son génome mais également par son épigénome. Différents épigénomes sont générés par le développement, non seulement au cours de la vie fœtale mais aussi pendant la petite enfance (13), (17). En outre, l'épigénome réagit à l'influence de l'environnement ce qui inclut les soins maternels, le régime alimentaire, l'exposition à des toxines par exemple.

La plupart des publications rapportent que les réponses épigénétiques aux stimuli environnementaux peuvent avoir des conséquences à long terme et moduler la susceptibilité à développer des maladies, en affectant la fidélité du processus de transcription des gènes (3), (13), (34), (47). Aussi, de nombreuses recherches médicales sont axées sur l'importance de l'empreinte génomique dans la détermination de la susceptibilité des maladies induites par l'environnement.

Des données épidémiologiques et des données provenant d'études expérimentales et cliniques approfondies indiquent que les modifications épigénétiques, induites par le milieu social durant des stades précoces de développement, ou par l'alimentation, jouent un rôle puissant dans la susceptibilité à développer des maladies chroniques à l'âge

adulte telles que le diabète de type II, certaines maladies cardio-vasculaires ou des maladies psychiatriques (35).

6.3.1. *Evènements épigénétiques et cancer*

Le cancer est une maladie devenue de plus en plus fréquentes dans nos sociétés et on sait aujourd'hui que c'est une maladie qui répond à des influences environnementales. En effet, la malnutrition, l'exposition à certaines toxines, la consommation de tabac ou d'alcool constituent des facteurs de risque de l'apparition de tumeurs.

C'est dans ce contexte que la recherche médicale s'est intéressée aux mécanismes d'apparition de tumeurs et de cancers. De plus en plus d'éléments indiquent que les mécanismes épigénétiques participent au cancer dans une large part et le désignent, à l'heure actuelle, comme un parfait exemple de maladie épigénétique (13), (17). Ceci est particulièrement vrai pour les cancers colorectaux (17).

Les cellules cancéreuses affichent des changements dans leur programme de méthylation de l'ADN. L'hypométhylation globale observée conduit à une instabilité génomique. De plus, l'hyperméthylation concomitante des îlots CpG des gènes suppresseurs de cancers sont alors réprimés (13), (17), (24).

La compréhension de ces évènements épigénétiques, instabilité génomique et répression de gènes suppresseurs, constitue ainsi un axe de recherche important dans la lutte contre le cancer.

6.3.2. Influences sur l'épigénome de l'environnement et du stress en début de vie

Il semble maintenant établi que l'environnement induit des variations d'expression des gènes tant au niveau du système nerveux central qu'en périphérie. Elles se produisent depuis le développement intra-utérin et sont observées tout au long de la vie, cependant, des réversions peuvent également apparaître à l'âge adulte ce qui témoigne d'un potentiel d'adaptation de l'épigénome au cours de la vie. Aussi, les effets épigénétiques jouent un rôle critique dans la plasticité du développement et dans la réponse adaptative (7), (14).

De nombreuses études (7), (34), (35), (48) ont mis en évidence les effets de l'environnement maternel sur la réponse au stress et sur l'adaptabilité à l'âge adulte de sa descendance. Ce sont des mécanismes épigénétiques qui relient l'environnement aux comportements de la progéniture face au stress. Cependant, ces observations ont été faites principalement chez les rongeurs, chez lesquels le stress de début de vie a été induit par la séparation mère-progéniture pendant la période post-natale immédiate.

Les mécanismes épigénétiques sont à la base de la plasticité du système nerveux central (14), (34), (48) : le stress maternel, par exemple, altère l'épigénome de la progéniture. Le stress de début de vie induit une hypométhylation persistante des gènes AVP, provoquant une augmentation de l'expression d'AVP qui entraîne l'augmentation de l'activité de l'axe HHS conduisant à des altérations neuroendocriniennes et comportementales. Altérations qui semblent être des éléments fréquents de la dépression nerveuse (34).

Il a également été constaté que les petits rongeurs recevant peu de soins maternels montraient une augmentation de la méthylation des îlots CpG des gènes des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hypothalamus. Alors que ce site n'est jamais méthylé chez les petits recevant des soins maternels habituels. La méthylation réprime l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hypothalamus qui entraîne la baisse de la rétroaction négative exercée par les glucocorticoïdes. C'est une réponse inadéquate au stress qui persiste à l'âge adulte (7), (34), (35), (48).

En résumé, il apparaît évident que l'environnement prénatal (par la stabilité de l'alimentation pendant la gestation par exemple), les relations post-natales mère-enfant ainsi que le stress social chez l'adulte peuvent influencer les mécanismes épigénétiques avec des conséquences à long terme quant à l'expression des gènes, la physiologie et le comportement social⁽⁷⁾. De plus, des facteurs de risque socio-économique sont liés à des modifications globales dans la transcription des gènes humains ⁽¹¹⁾.

Il semble important cependant de garder à l'esprit que beaucoup de ces études portant sur les mécanismes épigénétiques ont été effectuées principalement chez le rongeur et certaines chez le macaque, et que l'on dispose aujourd'hui, pour des raisons éthiques, de peu de données chez l'humain.

7. Conséquences du stress chronique sur l'organisme et sur la santé buccale et parodontale

Avant de mettre en évidence ces conséquences, il convient en premier lieu de comprendre les interactions des systèmes de stress avec le système nerveux central (SNC), le système immunitaire et le système endocrinien. L'impact de ces interactions sur la santé sera évoqué pour différents systèmes. Puis les liens entre le stress chronique, la santé dentaire et la maladie parodontale seront mis en évidence.

7.1. Interactions entre le système nerveux central, le système immunitaire et le système endocrinien : conséquences sur la santé

Des mécanismes physiologiques complexes semblent être impliqués dans le processus pathogénique stress-maladies. La compréhension de l'impact du stress sur la santé passe par l'étude des interactions entre trois grands systèmes que sont : le SNC, le système endocrinien et le système immunitaire.

Ces trois systèmes engagent de multiples interactions au sein de l'organisme pour répondre au stress aigu et chronique. Ils communiquent via un langage chimique et des interactions ligand-récepteur ^{(16), (36)}. Plusieurs travaux ont récemment établi les nombreux axes par lesquelles le SNC, le système endocrinien et le système immunitaire communiquent. C'est un réseau de connexions bidirectionnelles et chaque système est capable de recevoir des informations des deux autres⁽¹⁶⁾.

Voici un exemple de ce réseau de connexions :

- le SNC régule le système immunitaire localement au niveau des sites de l'inflammation, de façon régionale dans les sites immunocompétents et de façon systémique par les voies hormonales. En retour, à travers des connexions similaires, le système immunitaire régule le SNC.

Dans certains cas, les cytokines produites envoient un signal au cerveau pour produire des symptômes comportementaux liés à la maladie et la fièvre.

Des perturbations des voies de signalisation, observées lors du stress par exemple, peuvent modifier la susceptibilité de contracter une maladie (représentée par la résilience de l'organisme) et, le cas échéant, la sévérité de l'affection contractée (16), (36).

Etant donné que, la réponse hormonale au stress est régulée principalement via l'axe HHS, qui entraîne la production de glucocorticoïdes, et via le système sympathique impliqué dans la libération des catécholamines, les médiateurs de stress ont de larges effets sur l'activité des cellules, des tissus, des organes. Si leur régulation est inadéquate, cela peut conduire à des troubles ou des pathologies.

Nous proposons donc d'explorer certains de ces mécanismes dans différents systèmes et leur rôle dans l'apparition de certaines maladies.

7.1.1. Conséquences sur le cerveau

Plusieurs études ont analysé les effets du stress sur le cerveau. Leurs résultats suggèrent qu'il y aurait un lien entre le stress chronique et le processus de vieillissement via une action sur les neurones. D'autre part, le stress chronique semble être impliqué dans l'état d'anxiété et la dépression nerveuse.

Le liensemble assez évident, il manque cependant des éléments de preuves qui s'inscrivent dans une démarche scientifique établie. C'est pourquoi, plusieurs études étaient axées sur les liens entre le stress chronique et la dépression nerveuse^{(16),(19), (45)}.

L'exposition à des évènements stressants durant l'ontogènesea régulièrement montré l'apparition d'altérations de longue durée au sein de l'axe HHS susceptibles d'accroître des troubles de l'humeur et l'anxiété. Ainsi, une étude suggère que l'augmentation de sécrétion de cortisol pourrait provoquer directement des changements de l'humeur typiquement observés dans la dépression nerveuse ⁽³⁾.

Des travaux sur les facteurs de risque génétiques et environnementaux entrant en jeux dans la dépression ⁽¹⁹⁾, étaient centrés sur les gènes liés à l'axe HHS et sur les structures neurales et endocriniennes facilitant l'adaptation au stress. Leurs résultats indiquaient que la transcription et l'expression de CRH étaient augmentées chez les patients dépressifs. Ils ont également montré que l'expression de CRH était modifiée par un stress élevé pendant des périodes critiques du développement, ce qui conduisait à un risque plus élevé de dépression à l'âge adulte.

D'autres résultats indiquent qu'un stress répété peut conduire à l'atrophie des dendrites des neurones pyramidaux de l'hippocampe. C'est le stress prolongé qui entraîne la mort des neurones du fait de l'excitabilité des neurotransmetteurs. Leur perte à des périodes clés du développement semble liée au processus de vieillissement et est associée à des pertes de cognition liées à l'âge ^{(31), (32)}.

De plus, il apparait que les cytokines, régulées par les glucocorticoïdes entre autre, sont exprimées dans les cellules du cerveau, et il a été montré qu'elles jouaient un rôle à la fois dans la survie et dans la mort des cellules neuronales.

7.1.2. Conséquences sur le système reproductif

Plusieurs études ont montré que le stress psychologique était associé à la réduction de la fécondité, à l'augmentation du risque d'avortements spontanés précoces et à la stérilité. En effet, l'activation de l'axe HHS inhibe l'axe de reproduction à tous les niveaux, soit directement par l'action des glucocorticoïdes, soit à travers les catécholamines et CRH réprimant les neurones impliqués dans la production de GnRH au sein de l'hypothalamus⁽³⁶⁾.

Il apparaît également que le stress chronique inhibe la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et bloque ainsi l'ovulation.

De plus, l'augmentation de cortisol est liée à l'augmentation du taux des gonadotrophines et de progestérone durant la phase folliculaire et à celle de la progestérone, durant la phase lutéale. Ces modifications semblent affecter les chances de conception chez la femme ; et en cas de conception, l'augmentation de cortisol dans les trois premières semaines de gestation semble être associée à un risque plus élevé d'avortements spontanés⁽³⁶⁾.

7.1.3. Conséquences sur le système cardio-vasculaire

Certains processus sont observés au niveau du système cardio-vasculaire en réponse aux médiateurs impliqués dans les systèmes de stress^{(30), (31), (32)}.

L'élévation de cortisol et l'activation du système nerveux sympathique auront une action sur l'hémoglobine glycosylée, entre autre, ce qui va conduire à une élévation soutenue de la glycémie et à l'insulino-résistance. Comme cela a déjà été évoqué dans le chapitre sur les charges allostatiques, l'activation des systèmes de stress est largement impliquée dans les voies physiopathologiques du syndrome métabolique, se traduisant

par l'accélération de l'athérosclérose, la résistance à l'insuline et par un déséquilibre métabolique en relation avec l'obésité.

Ainsi, le stress semble être impliqué dans la survenue des pathologies chroniques : le diabète de type II, l'athérosclérose et l'hypertension artérielle^{(30), (31), (32)}.

7.1.4. Conséquences sur le système immunitaire

Les interactions entre les systèmes neuroendocrines et immunitaires fournissent une régulation fine de l'état de santé. Plusieurs centres du cerveau sont impliqués dans la régulation immunitaire. Cependant deux principaux mécanismes permettent au SNC de l'adapter :

- la réponse hormonale au stress par le biais de la sécrétion de glucocorticoïdes
- le système nerveux autonome avec la libération de catécholamines.

Les glucocorticoïdes (GC) sécrétés par l'activation de l'axe HHS régulent une variété de fonctions et d'expressions des cellules immunitaires : l'expression des cytokines, la mobilité, la maturation et la différenciation cellulaire et la production des médiateurs de l'inflammation.

Des perturbations à tous les niveaux peuvent conduire à des changements dans la susceptibilité à l'infection, à l'inflammation et aux réactions auto-immunes. La stimulation accrue de l'axe HHS avec une circulation excessive de GC entraîne une diminution de la réponse immunitaire et augmente la susceptibilité à l'infection. A l'inverse, une sous-stimulation réduit la susceptibilité à l'inflammation ^{(4), (16), (36)}. Par exemple, les GC inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires et les lymphocytes répondent au stress induit par les catécholamines par une lymphocytose.

Le stress prolongé a également été associé à une augmentation de la résistance des cellules immunitaires aux GC et ainsi la réponse pro-inflammatoire des cytokines. Plusieurs mécanismes moléculaires ont montré in vitro des cellules rendues insensibles aux effets anti-inflammatoires des GC (13).

En résumé, le stress chronique conduit à la baisse des réponses immunitaires, ce qui favorise l'infection. Ainsi, des personnes sous stress chronique présentent plus de maladies liées à l'inflammation et auto-immunes comparativement à des personnes non stressées(4), (11), (16), (25), (36).

7.2. Stress chronique et santé dentaire

On ne trouve que très peu de données scientifiques associant directement le stress ou les mécanismes d'adaptation aux maladies buccales. Néanmoins, il est maintenant admis que des facteurs sociaux, économiques et environnementaux sont des déterminants clés de la santé dentaire(5), (6), (10), (28).

Malgré l'absence de travaux sur les interrelations stress-santé dentaire, il nous semble cependant fort probable que le stress aigu ou chronique puisse engendrer des lésions carieuses.

L'activité chronique ou de durée limitée des médiateurs de stress (charge allostatique) déprime la réponse immunitaire, dépression pouvant modifier le débit et la composition de la salive. La diminution du nombre des immunoglobulines A salivaires et l'affaiblissement du pouvoir tampon, par exemple, concomitants d'une diminution du pH salivaire d'origine environnementale et/ou endogène favorisent la prolifération et l'activité des germes acidogènes et aciduriques de la plaque qui pourraient initier et entretenir un processus carieux.

Cette hypothèse a été vérifiée plusieurs années durant chez des candidats ayant préparé et passé avec succès le concours d'admission aux études médicales et dentaires, à Nantes.

Plusieurs de ces étudiants, initialement exempts de caries, avaient développé une ou deux lésions en l'espace de 6 mois après leur concours, délai estimé normal pour l'apparition de cette pathologie ; puis en étaient à nouveau exempts durant la totalité de leurs études.

Des études ont été menées chez des enfants âgés de 5 à 6 ans^{(5), (10), (28)}. Ces données d'observation ont mis en évidence les points suivants :

- un taux significativement plus élevé de cortisol salivaire est observé chez des enfants de faible statut socio-économique (SES), comparativement à des enfants de haut SES.
- les familles de faible SES présentent une activité élevée de l'axe HPA, ainsi qu'un taux élevé de bactéries cariogènes (sont évaluées dans cette étude uniquement *lactobacillus acidophilus* et *streptococcus mutans*).
- le taux de caries dentaires est plus élevé parmi les enfants ayant un taux élevé de cortisol salivaire et de bactéries cariogènes.
- la présence de cortisol dans la salive semble associé à des surfaces amélares plus minces et donc plus vulnérables.

Plusieurs hypothèses sont alors émises selon lesquelles la présence de cortisol salivaire pourrait compromettre la santé dentaire par une baisse des défenses locales, et par une baisse de la protection du fait de l'altération des structures micro-anatomiques⁽⁵⁾.

Les voies biologiques restent encore à élucider.

Cependant, ces observations mettent en évidence une des voies pouvant expliquer comment les facteurs sociaux et environnementaux influencent la santé dentaire.

7.3. Stress chronique et maladies parodontales

Les effets du stress chronique sur la santé buccale sont décrits à travers la littérature principalement dans le cadre des maladies parodontales.

Les maladies parodontales représentent des états de déséquilibre et sont liées à des conditions inflammatoires. Apparaissant depuis de nombreuses années comme pathologies plurifactorielles, un des rôles possibles d'entités mentales et psychosociales est le sujet de quelques études cas-témoins. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés incluant les maladies systémiques, des facteurs génétiques et le tabac. Cependant, ils n'expliquent pas à eux seuls ces variations. Les événements de vie stressants sont souvent mis en avant pour être associés à la survenue et à la progression des lésions parodontales^{(15), (18), (20), (23)}.

Cette association peut être expliquée en partie par les influences du stress sur le système immunitaire et sur le métabolisme tissulaire. L'adrénaline ainsi que le cortisol répriment le système immunitaire. Les hormones de stress peuvent altérer la sécrétion des cytokines. Les GC diminuent l'immunocompétence des cellules, la sécrétion des cytokines et entraînent la baisse de production de collagène^{(15), (18), (20), (23)}.

Ces altérations peuvent être suffisantes pour entraîner un déséquilibre susceptible de détruire les tissus parodontaux.

Une étude de Genco⁽²⁰⁰²⁾, a étudié chez plus de 1400 individus les relations entre le stress, les comportements d'adaptation et les maladies parodontales. Il en ressort deux principaux groupes d'individus :

- des sujets émotifs ayant une faible adaptabilité
- des sujets centrés sur la résolution de leurs problèmes considérés posséder une bonne adaptabilité.

Les résultats de cette étude ont montré que les sujets émotifs ont tendance à avoir une perte d'attachement et d'os alvéolaire plus sévère. Ces sujets auront des stratégies d'adaptation incluant la consommation de drogues, d'alcool et de tabac, indicateurs de risque importants dans la survenue et l'évolution des maladies parodontales.

Ainsi, les facteurs psychosociaux peuvent modifier l'état parodontal par le biais de changements comportementaux. En revanche, une relation de cause à effet n'a pu être démontrée pour l'hygiène orale insuffisante souvent observée chez des patients atteints de stress chronique.

En résumé, il semble y avoir un lien entre le stress et les maladies parodontales, et nombre d'études indiquent une corrélation. Néanmoins, l'impact du stress est hautement variable en intensité et en durée, l'apparition de parodontites est difficile à corréler au seul stress. On pourrait néanmoins envisager des mesures d'interventions visant à réduire le stress dans la prévention et le traitement des maladies parodontales. En effet, la prise en charge psycho-sociale durant la phase de maintenance devrait être une aide précieuse.

8. Conclusion et perspectives

L'étude du stress est finalement celle des réponses de l'organisme face aux contraintes quotidiennes. Le corps répond à l'environnement interne et externe en produisant des médiateurs, des neurotransmetteurs et des hormones qui mettent en œuvre des réactions physiologiques et comportementales destinées à coordonner la défense de l'organisme face à son environnement.

Ces réponses reflètent des tentatives de l'organisme pour atteindre et maintenir l'homéostasie aussi bien sur le plan physique que psychologique.

Le stress survient lorsque cet équilibre est rompu ; rupture générant des pathologies. Les maladies de déséquilibre, telles que la parodontite chronique, le diabète de type II ou encore les pathologies cardio-vasculaires sont de grande actualité.

De plus, les patients sont placés dans un contexte à la fois personnel et social. La longévité accrue et les changements de mode de vie imposés par notre société représentent un challenge d'adaptation. Cet environnement psychosocial influe sur la santé.

Les revenus financiers et le niveau d'éducation ont également une influence sur les ressources personnelles des individus à faire face aux événements stressants. Ces deux éléments semblent ainsi être de significants prédictors des capacités d'adaptation au stress (33).

En parallèle, un des domaines de recherche en plein essor dans la compréhension des mécanismes d'interactions entre l'homme et son environnement concerne l'étude des facteurs épigénétiques. Comprendre leur contribution dans la régulation de l'expression du génome et dans la régulation de l'activité cellulaire sera une étape importante dans l'évaluation des influences de l'environnement.

Lutter contre le stress nécessite une réflexion globale.

En effet, Ray (2004) souligne que des variables intrinsèques apparaissent plus importantes que les interventions extrinsèques de professionnels de santé dans la détermination d'une survie accrue. Il insiste également sur l'importance des variables sociales et psychologiques dans le déclin des maladies.

Ces observations placent alors le stress, en particulier le stress chronique psychosocial, comme une issue de Santé Publique⁽¹⁾.

Kopp⁽²⁰⁰⁷⁾ propose deux principales approches afin de réduire le stress chronique :

- L'approche centrée sur l'individu : elle vise à former les individus à utiliser leurs compétences pour leur permettre de mieux faire face aux conditions stressantes préjudiciables à leur santé. L'acquisition des compétences d'adaptation est basée sur des thérapies cognitives et comportementales et sur des techniques d'auto-gestion corps-esprit ^{(24), (34)}.

- L'approche politique : elle consiste en une prise de conscience des pouvoirs politiques. De nombreux rapports mettent en évidence l'influence du stress sur la santé et sur la baisse du taux de mortalité ^{(4), (27)}. La prévention du stress passe par l'amélioration des conditions sociales dans leur ensemble avec, par exemple, l'amélioration des conditions de travail, le renforcement de la cohésion sociale, la paix, la prospérité économique.

La prévention du stress est une tâche fort complexe, cependant :

- les causes sont connues
- leurs effets sur l'état de santé ont été étudiés
- les mécanismes ont été largement élucidés.

Le stress représente un coût social élevé (maladies, chômage, réinsertion...), et sa prévention nécessite le consensus de la société relevant du seul ressort politique. Cela implique la participation de nombreux professionnels : économistes, sociologues, démographes, anthropologues, juristes, généticiens, pharmaciens, microbiologistes, endocrinologues, psychologues ou encore enseignants.

D'autre part, l'intervention de la médecine du travail devrait être d'une aide précieuse dans le dépistage et la prévention du stress. Cela permettra alors l'application, par exemple, des thérapies cognitives et comportementales qui sont susceptibles d'en réduire les effets. Le chirurgien-dentiste a également son rôle à jouer, particulièrement pendant la phase de maintenance parodontale chez des patients ayant un terrain psychologique défavorable (37). En effet, l'équilibre physique et psychologique semble en grande partie responsable de la réussite de nos plans de traitement.

Des études cliniques, sociologiques et endocrinologiques de niveau scientifique élevésont cependant nécessaires pour comprendre pleinement le rôle du stress et en comprendre les implications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **BAELUM V et LOPEZ R.**
Periodontal epidemiology: toward social science or molecular biology?
Commun Dent Oral Epidemiol 2004;**32**:239-249.
2. **BIERHAUS A, WOLF J, ANDRASSY M et coll.**
A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation.
ProcNatlAcadSci USA 2003;**100**(4):1920-1925.
3. **BJORNSSON HT, FALLIN MD et FEINBERG AP.**
An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease.
Trends Genet 2004;**20**(8):350-358.
4. **BOSCARINO JA.**
Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:141-153.
5. **BOYCE WT, DEN BESTEN PK, STAMPERDAHL J et coll.**
Social inequalities in childhood dental caries : the convergent roles of stress, bacteria and disadvantage.
SocSci Med 2010;**71**(9):1644-1652.
6. **BROOK AH.**
Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the etiology of anomalies of dental development.
Arch Oral Biol 2009;**54**(S1):S3-S17.
7. **CHAMPAGNE FA.**
Epigenetic influence of social experiences across the lifespan.
Develop Psychobiol 2010;**52**(4):299-311.

8. **CHROUSOS GP.**
Stress and disorders of the stress system.
Nature Rev Endocrinol 2009;**5**:374-381.

9. **CHROUSOS GP, KINO T et CHARMANDARI E.**
Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence.
NeuroImmunoModulation 2009;**16**:272-283.

10. **COHEN S, DOYLE WJ et BAUM A.**
Socioeconomic status is associated with stress hormones.
Psychosom Med 2006;**68**(3):414-420.

11. **COLE SW, HAWKLEY LC, AREVALO JM et coll.**
Social regulation of gene expression in human leucocytes.
Genome Biol 2007;**8**(9):R189.

12. **DE KLOET ER et DERIJK R.**
Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease : genetic and kinetic factors affecting the MR/GR Balance.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:14-34.

13. **DELUCUVE GP, RASTEGAR M et DAVIE JR.**
Epigenetic control.
J Cell Physiol 2009;**219**:243-250.

14. **DOLINOY DC, WEIDMAN JR et JIRTLE RL.**
Epigenetic gene regulation : linking early developmental environment to adult disease.
ReproductToxicol 2007;**23**:297-307.

15. **DUMITRESCU AL.**
Psychological perspectives on the pathogenesis of periodontal disease.
Rom J Intern Med 2006;**44**(3):241-260.

16. **ESKANDARI F et STERNBERG EM.**
Neural-immune interactions in health and disease.
Ann New-York AcadSci 2002;**966**:20-27.

17. **FEINBERG AP.**
Epigenetics at the epicenter of modern medicine.
J Am Med Assoc 2008;**299**(11):1345-1350.

18. **GENCO RJ, HO AW, GROSSI SG et coll.**
Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease.
J Periodontol 1999;**70**(7):711-723.

19. **GILLESPIE CF, PHIFER J, BRADLEY B et coll.**
Risk and resilience : genetic and environmental influences on development of the stress response.
Depress Anxiety 2009;**26**(11):984-992.

20. **GOMEZ RS, DUTRA WO et MOREIRA PR.**
Epigenetics and periodontal disease: future perspectives.
Inflam Res 2009;**58**(10):625-629.

21. **HELLHAMMER DH, WUST S et KUDIELKA BM.**
Salivary cortisol as a biomarker in stress research.
Psychoneuroendocrinology 2009;**34**:163-171.

22. **HELLHAMMER J, SCHOLTZ W, STONE AA et coll.**
Allostatic load, perceived stress, and health : a prospective study in two age groups.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:8-13.

23. **HILDEBRAND HC, EPSTEIN J, et LARJAVA H.**
The influence of psychological stress on periodontal disease.
PeriodontAbstr 2000;**48**(3):69-77.

24. **JIRTLE RL, SANDER M et BARRETT JC.**
Genomic imprinting and environmental disease susceptibility.
Environ Health Perspect 2000;**108**(3):271-278.

25. **KNOWLES SR, NELSON EA et PALOMBO EA.**
Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion : a possible mechanism underlying susceptibility to illness.
BiolPsychol 2008;**77**:132-137.

26. **KOPP MS, SKRABSKY A, SZEKELY A et coll.**
Chronic stress and social changes : socioeconomic determination of chronic stress.
Ann New-York AcadSci 2007;**1113**:325-338.

27. **KUDIELKA BM, HELLHAMMER DH, et WUST S.**
Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge.
Psychoneuroendocrinology 2009;**34**:2-18.

28. **LUPIEN SJ, KING S, MEANEY MJ et coll.**
Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state.
Biol Psychiatry 2000;**48**(10):976-980.

29. **MASUDA M, et HOLMES TH.**
Life events : perceptions and frequencies.
Psychosom Med 1978;**40**(3):236-261.

30. **McEWEN BS.**
Stress, adaptation, and disease :allostasis and allostatic load.
Ann New-York AcadSci 1998;**840**:33-44.

31. **McEWEN BS.**
Protection and damage from acute and chronic stress :allostasis and allostatic overload

and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:1-7.

32. **McEWEN BS, et SEEMAN T.**

Protective and damaging effects of mediators of stress : elaborating and testing the concept of allostasis and allostatic load.
Ann New-York AcadSci 1999;**896**:30-47.

33. **McGRATH RE, et BURKHART BR.**

Measuring life stress : a comparison of the predictive validity of different scoring systems for the social readjustment rating scale.
J ClinPsychol 1983;**39**:573-581.

34. **MURGATROYD C, PATCHEV AV, WU Y et coll.**

Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress.
Nature Neurosci 2009;**12**(12):1559-1566.

35. **MURGATROYD C, WU Y, BOCKMUHL Y et coll.**

Genes learn from stress : how infantile trauma programs us for depression.
Epigenetics 2010;**5**(3):194-199.

36. **NEPOMNASCHY PA, SHEINER E, MASTORAKOS G et coll.**

Stress, immune function, and women's reproduction.
Ann New-York AcadSci 2007;**1113**:350-364.

37. **NG SKS, et LEUNG WK.**

A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss.
Community Dent Oral Epidemiol 2006;**34**:252-266.

38. **PROLO P, CHIAPPELLI F, FIORUCCI A et coll.**

Psychoneuroimmunology new avenues of research for the twenty-first century.
Ann New-York AcadSci 2002;**966**:400-408.

39. **PRUESSNER JC, LORD C, MEANEY M et coll.**
Effects of self-esteem on age-related changes in cognition and the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:186-190.
40. **RAY O.**
The revolutionary health science of psychoendoneuroimmunology : a new paradigm for understanding health and treating illness.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:35-51.
41. **ROHLEDER N, NATER URSM, WOLF JM et coll.**
Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase : an indicator of sympathetic activity?
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:258-263.
42. **SELYE H.**
A syndrome produced by diverse nocuous agents.
Nature 1936;**138**:32.
43. **SELYE H.**
Stress and the general adaptation syndrome.
Br Med J 1950:1383-1392.
44. **SINGH A, PETRIDES JS, GOLD PW et coll.**
Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress.
J ClinEndocrinolMetabol 1999;**84**(6):1944-1948.
45. **TAFET GE et SMOLOVICH J.**
Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression.
Ann New-York AcadSci 2004;**1032**:276-278.
46. **TAKAI N, YAMAGUCHI M, ARAGAKI T et coll.**
Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults.
Arch Oral Biol 2004;**49**(12):963-968.

47. **TANG WY et HO SM.**

Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease.
Rev EndocrMetabDisord 2007;**8**:173-182.

48. **WEAVER ICG.**

Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention : nature versus nurture : let's call the whole thing off.
Epigenetics 2007;**2**(1):22-28.

VOLAND (Adeline). □ Effets du stress chronique sur l'organisme, la santé dentaire et parodontale : Mécanismes physiologiques et épigénétiques d'adaptation. □ 62f. ; 48 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2011)

Résumé :

Le stress, souvent abordé par les patients et la communauté scientifique semble constituer un problème de santé publique majeur. Il a paru intéressant et utile de contribuer à élucider ce que représentent le stress aigu ou chronique, leurs différentes formes et leurs méthodes d'évaluation. Le concept de Selye et ceux, plus récents de la psycho-neuro-endo-immunologie ainsi que « l'allostase et la charge allostatique » (Mc Ewen) seront alors décrits.

De plus, la contribution des facteurs épigénétiques dans la régulation de l'expression du génome et de l'activité cellulaire est abordée. Leur compréhension sera une étape importante dans l'évaluation des influences de l'environnement.

Ces éléments permettent d'explicitier et de discuter les conséquences sur l'organisme, la santé dentaire et parodontale. Quelques mesures personnelles, sociétales, politiques susceptibles de maintenir ou de rétablir l'homéostasie sont également esquissées.

Rubrique de classement : SANTE PUBLIQUE

Mots-clés MeSH :

Stress psychologique □ Stress psychological

Homéostasie □ Homéostasis

Troubles de l'adaptation □ Adjustment Disorders

Epigénomique □ Epigenomics

Santé dentaire □ Oral Health