

12

Bases neurobiologiques et neuroendocriniennes du stress

Chez tout être vivant, l'équilibre des interactions sujet-environnement est global. Il n'y a pas un équilibre « social, émotionnel, psychique, cognitif » d'un côté, et un équilibre « somatique, biologique, cérébral » de l'autre, séparés et autonomes (pour une analyse théorique de ces questions : voir Le Moal, 2010). Ces considérations sont essentielles pour qui aborde les relations entre stressseurs, individus et pathologies. Le concept de stress est un concept biologique et est l'un des plus intégratif de la biologie et la médecine. Il n'y a pas de stress sans manifestations biologiques, les seules à en authentifier l'existence. Non seulement tout l'organisme est mobilisé pour des réponses physiologiques et comportementales mais les conditions intrinsèques et environnementales et les caractéristiques propres à l'individu (les caractéristiques génétiques, son historique) sont parties prenantes, souvent causales, du processus. Il convient de bien dissocier les agents, les stressseurs, les conséquences, et leurs interactions. Le stress aigu n'est pas le stress chronique et lorsque les conséquences délétères et durables sont envisagées, les manifestations pathologiques sont aussi variées que les divers organes corporels. Aborder la question du stress, c'est aborder une complexité qui va du psychisme au moléculaire et vice-versa.

Évolution du concept de stress et définition

Ce qui sera au XX^e dénommé « stress » fut théorisé dès l'Antiquité. Quelle que fut l'École, les Grecs concevaient la santé à partir des concepts d'équilibre, de stabilité de l'existence, d'une nécessaire harmonie entre l'être et son environnement. Lorsque des contraintes menaçantes survenaient, des forces contraires les contrebalançaient et permettaient de s'ajuster aux évènements émotionnels pour améliorer la qualité de la vie. Cette conception s'est cristallisée dans le concept d'ataraxie¹⁹. À la même époque, les penseurs de l'Orient proposaient des principes similaires, dont celui d'équanimité. Ces conceptions ont traversé les siècles avec la médecine hippocratique (Hippocrate, 460-375 avant notre ère) où la santé et la maladie étaient assimilées à des principes d'harmonie et de

19. Une approche harmonieuse et modérée de l'existence où l'absence de troubles s'associe à un principe de bonheur et à une quiétude profonde.

dysharmonie, la Nature étant la guérisseuse suprême. Elles sont retrouvées chez les fondateurs de la physiologie médicale moderne qui voyaient, sans doute à tort, l'état normal ou physiologique et l'état de maladie comme deux aspects d'un même principe général, se renvoyant l'un à l'autre, le recouvrement de la santé étant, *ipso facto*, celui de l'état physiologique normal (pour une analyse critique : voir Canguilhem, 1979).

La physiologie moderne a été marquée par ces notions d'équilibre. Claude Bernard (1813-1878) forgera un concept clé, celui de la nécessaire fixité du milieu intérieur, sans laquelle il ne pourrait y avoir de vie libre et indépendante (Bernard, 1865). L'organisme gère les changements corporels et émotionnels imposés par les perturbations environnementales par des mécanismes adaptatifs et vitaux construits pour rétablir les équilibres physiologiques, lesquels sont essentiellement non conscients. Sur ces bases mais en allant plus loin, Cannon (1871-1945) proposera le concept d'homéostasie, terme forgé du grec (*homeoios*, identique et *stasis*, immobile). L'homéostasie implique des servomécanismes locaux permettant de maintenir les équilibres au sein des systèmes physiologiques. L'équilibre du milieu intérieur est assuré par le système nerveux sympathique-viscéral associé à la glande médullosurrénale qui libère l'adrénaline, laquelle ira au contact des organes (Cannon et de La Paz, 1911 ; Cannon, 1929a). Ainsi, le système nerveux central est informé des changements de l'environnement externe et des menaces quant à son intégrité par les récepteurs et, via le système nerveux viscéral, des changements corrélatifs dans l'environnement interne. Les mécanismes régulant l'homéostasie sont donc sous l'emprise des contraintes, des « forces » (*stress* en anglais, *stresseur* en français) et, de ce fait, répondent par des changements, des « déformations » (*strain* en anglais) que ces mécanismes devront ramener vers l'état d'équilibre (Cannon, 1929b et 1935). Les interactions réciproques entre les perceptions des fluctuations de l'environnement et les mécanismes biologiques adaptatifs sont donc permanentes et naturelles, l'organisme entier étant mobilisé pour maintenir un équilibre, une norme physiologique, l'homéostasie. Les émotions sont reconnues comme essentielles au sein des mécanismes régulateurs de l'homéostasie.

Une perspective nouvelle sera proposée par Selye (1907-1982) dès 1936 (Selye, 1936). Les agents nocifs produisent, quelle que soit leur nature et d'une manière non spécifique, un syndrome – le syndrome général d'adaptation – débouchant sur un état fondamentalement pathologique (Selye, 1946). Selye décrit trois étapes :

- une réaction d'alarme rapide ;
- suivie, si l'action de l'agent perdure, d'une étape de résistance avec augmentation de la sécrétion granulaire de la glande corticosurrénale contrôlée par l'hypophyse antérieure, et identifiée en 1949 (Hench et coll., 1949) comme étant la cortisone chez l'homme (corticostérone chez l'animal). Il apparaît divers dérèglements métaboliques, hormonaux et atteintes d'organes ;
- si l'agression continue, un stade d'épuisement.

Il fut très vite admis que la réaction d'alarme pouvait être produite par un stimulus émotionnel. Ainsi, chez le rat soumis à une immobilisation forcée prolongée, il est observé une turgescence des glandes surrénales, une rétraction massive des thymus et des noyaux lymphatiques (système immunitaire) et une hémorragie stomacale. Chercheur prolifique et controversé, Selye défendra ses conceptions de non spécificité du syndrome et d'un enchaînement pathologique des événements dans le cadre d'une causalité mécaniste et étroite. Plus grave encore, il est responsable de la diffusion planétaire du terme « stress » et partant de la confusion entre deux éléments distincts : l'agent, le stressor (en anglais, *stress*) et le processus physiopathologique qui résulterait de l'application d'un stress nocif (en anglais, *strain*) (Selye, 1970 et 1974). L'utilisation actuelle du mot repose sur cette confusion sémantique dommageable aggravée par l'usage médiatique inconsidéré.

En résumé, tout organisme, par nature, est confronté en permanence à des événements contrariaires et imprévus, menaçants et générateurs d'émotions mettant en cause les plans de vie, mineurs ou majeurs, et obligeant à de nouvelles stratégies. Les stressors sont une permanence de l'existence et les réponses d'ajustement sont, si les événements sont intenses et durables, parfois coûteuses physiquement, mentalement, émotionnellement. Les mécanismes biologiques et psychobiologiques (héritage phylogénétique, ressources personnelles et sociétales) ont pour but de rétablir l'équilibre (figure 12.1). L'organisme peut en garder des traces et des mémoires. Tout ceci relève du vaste chapitre de l'Adaptation commun aux animaux et à l'homme (Weiss, 1971a et b ; MacLean, 1972). Le processus de stress, c'est la vie.

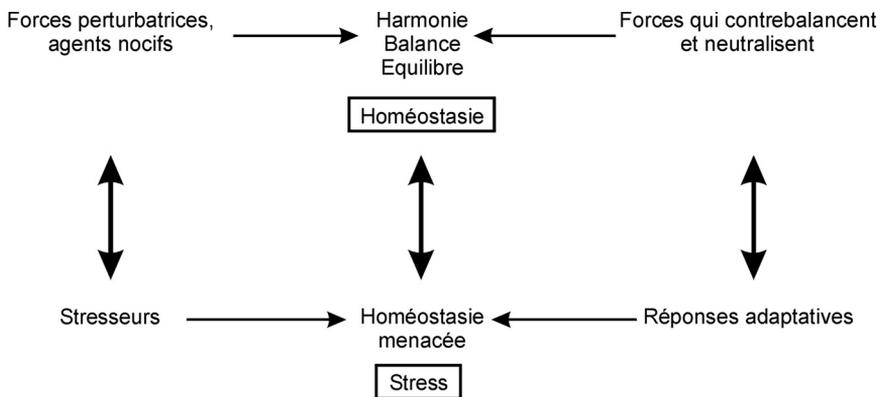


Figure 12.1 : De l'équilibre (homéostasie) au stress

« Stress » en français (*strain* en anglais) : déformation, changement du corps déformable en raison d'une force exercée. Dans le langage courant, l'expression stress correspond souvent au changement dû à un stressor. « Stressor » en français (*stress* en anglais) : la force exercée sur le corps déformable.

La réponse adaptative de l'organisme est extrêmement rapide, organisée par le système sympathique et la glande médullo-surrénale sous le contrôle du système nerveux central. Il s'agit d'une activation générale avec réaction émotionnelle. Dans un second temps, s'enclenche la libération de l'hormone corticosurrénalienne, le cortisol, dont le rôle est d'aider au rétablissement des divers équilibres physiologiques, l'homéostasie. Si les stressseurs durent ou sont trop intenses, les mécanismes physiologiques, d'ajustement et d'évaluation, sont débordés et les désadaptations apparaissent. Il faut noter que la menace quant à l'intégrité physique ou psychologique peut être réelle ou interprétée. Bien naturellement, il n'y a pas d'événements psychologiques, émotionnels, subjectifs sans événement biologique, et vice-versa.

Évènements de vie et caractéristiques individuelles

Reconnaissance des stressseurs d'origine sociétale

Avant même que les bases neurobiologiques de l'adaptation et des désadaptations ne soient mises en évidence à partir des années 1980, les évènements « psychologiques » et « sociaux » comme stressseurs avaient été abondamment documentés, en particulier aux États-Unis (dès le début du XX^e siècle pour l'organisation du travail), en Grande-Bretagne et en Scandinavie (Frankenhaeuser et coll., 1969 ; Frankenhaeuser et Gardell, 1976).

Dès les années 1940, l'influence de systèmes sociaux, socioéconomiques et des évènements de vie délétères sur la santé de chaque individu est bien démontrée : à société « malade » ou « pathogène », individus malades (Donnison, 1938 ; Halliday, 1949 ; Insel et Moos, 1974). Au cours des années 1940-1980, un nombre considérable de travaux sont publiés tant à partir de l'animal que chez l'homme (voir une synthèse remarquable dans Henry et Stephens, 1977). Ces travaux sont très généralement de nature transdisciplinaire, là où se rencontrent les sciences sociologiques, médicales et biologiques. À cette époque, les « marqueurs » neuroendocriniens sont relativement limités : l'axe sympathique-médullo-surrénalien avec les catécholamines périphériques (adrénaline, noradrénaline), l'axe hypophyso-corticosurrénalien avec les corticostéroïdes sanguins ou urinaires ou leurs métabolites. Des tentatives de classement des stressseurs en fonction de leurs conséquences sur la santé sont publiées (Holmes et Rahe, 1967 ; Dohrenwend et Dohrenwend, 1974) : elles démontrent *a posteriori* que le poids relatif de ces évènements avait une valeur anthropologique et était contingent de la nature de la société et des systèmes économiques et sociaux. À titre d'exemple, la perte du travail dans la société américaine des années 1960 a un faible coefficient de nocivité (eu égard à la non existence du chômage). À l'inverse, la rupture de couple est un stressseur puissant dans une société n'ayant pas encore vécu les révolutions sociétales, culturelles et sexuelles de la fin des années 1960. Un grand nombre de travaux sont réalisés dans le temps démontrant les effets sur la santé des individus de la désintégration de sociétés isolées fortement structurées depuis des siècles et de

la disparition de leurs canons culturels en raison de leur rencontre brutale avec les sociétés « occidentales ». C'est le cas par exemple des populations vivant dans certaines îles du Pacifique (occupation américaine) ou dans le désert du Kalahari (Henry et Stephens, 1977). Des études exemplaires sont réalisées en temps réel, chez l'homme en situation de combat (guerre du Vietnam), avec l'apparition de troubles psychopathologiques, dont les désordres post-traumatiques, certains irréversibles (Bourne, 1971). Les recherches analysent les mécanismes – pris au sens littéral, c'est-à-dire les agencements intégrés intervenant dans le fonctionnement d'un ensemble, ici psychobiologique – en cause, jusqu'aux représentations mentales symboliques.

Importance des transactions entre le stressueur et l'individu : les mécanismes cognitivo-émotionnels

Dans les années 1960, les sciences du comportement, avec leurs aspects neurobiologiques et psychologiques, établissent un certain nombre de principes toujours actuels (Lazarus, 1966) :

- les stressueurs sont des évènements externes ayant des caractéristiques propres ; ils doivent être évalués selon leurs effets, de mineurs à graves ;
- les effets des stressueurs dépendent de deux mécanismes fondamentaux : d'une part une évaluation du stressueur ou de la situation, d'autre part la mise en place d'ajustements. L'évaluation joue un rôle essentiel dans la transaction entre l'environnement potentiellement stressueur et l'individu. Elle est l'origine et la cause de différences individuelles quant aux effets – de négligeables à importants – des stressueurs. Les caractéristiques individuelles sont génétiques et acquises et peuvent être à l'origine de vulnérabilités potentielles. L'ajustement (*coping*) est intrinsèquement lié à l'évaluation de la nocivité du stressueur et aux moyens disponibles d'y faire face ;
- les mécanismes d'évaluation et d'ajustement sont cognitivo-émotionnels. Les processus cognitifs qui procèdent de l'évaluation ne peuvent être séparés des processus émotionnels. Ces derniers sont d'un intérêt majeur dans les sciences biologiques et sociales : ils font passer d'un concept étroit et indifférencié (le stress) à un concept plus pertinent cliniquement, l'émotion.

Les mécanismes mentaux, cognitifs et émotionnels, sont mobilisés dans les situations de nouveauté, d'imprévisibilité, d'incertitude, de perte de contrôle et de menace de l'ego. Les évaluations dépendent de larges différences inter-individuelles. Elles mobilisent les mécanismes biologiques mentionnés ci-dessus. Inversement, l'homéostasie répond aux principes de familiarité et de prévisibilité. Mécanismes psychologiques, émotionnels, biologiques se rejoignent dans une perspective psycho-endocrinienne. Cependant, les voies nerveuses connectant les processus cognitifs et émotionnels et les facteurs endocriniens restaient à découvrir.

Événements de vie et processus de stress

Cette longue période qui s'étend jusqu'aux années 1980, bien que nourrie de controverses, eut le mérite de clarifier certains aspects du concept de stress et de proposer des principes tout à fait actuels.

Qu'elle soit « physique » ou « psychique », seule l'évaluation par le sujet et son système nerveux donnera à la menace potentielle le statut de stresser. Pour les animaux sociaux et l'homme, les multiples subtilités de l'environnement social et sociétal sont sources de stresser. Le terme « psychosocial » est parfois utilisé pour rendre compte du développement psychologique d'un individu en relation avec le milieu ou la culture dans lesquels il a vécu et, plus largement, des interactions d'un sujet avec l'environnement social, en particulier à l'interface du monde du travail. Corollairement, il en découlerait la notion de « risque psychosocial ». Il paraît plus simple de parler de stresser et de leurs conséquences.

Le stresser a des qualités objectives à partir desquelles il est possible de lui attribuer une dangerosité générale sinon équipotente pour la population qui le subit. Cependant, la nature des représentations mentales du stresser est au cœur du processus de stress. Tout individu n'est en rien, à chaque moment de son histoire, une *tabula rasa*. Chaque sujet « personnalise » ce qu'il évalue, interprète, éprouve et ressent, ceci en fonction de sa personnalité, de son histoire, de ses croyances, de sa culture et des possibilités d'ajustement, de ses potentialités génétiques et des ressources sociales. De l'évaluation et de l'interprétation ainsi que des mécanismes cognitifs-émotionnels en jeu, il en ressort un état dit « subjectif », donc propre à un sujet en interaction avec son environnement. La subjectivité est configurée par les structures universelles des facultés mentales de l'espèce et, quoique différenciée, n'est en rien incommunicable et peut entrer en relation avec d'autres subjectivités, les subjectivités pouvant se construire les unes par rapport aux autres, que des représentations soient fidèles ou non à la réalité objective du stresser. Il ne peut pas y avoir de représentation mentale propre à un sujet pensant sans distorsion par rapport à ce qui est représenté et la narration qui en est faite. La médecine et la psychiatrie nous apprennent que cette configuration subjective, avec sa charge d'affectivité, est le reflet d'un état neurobiologique et partant, démontre comment un événement donné devient stresser. Ainsi s'instaureront les processus neurobiologiques et neuroendocriniens du stress. La « subjectivité - stress » s'objective et s'authentifie par son versant biologique.

Bien que dépourvus de toutes les données neurobiologiques et neuroendocriniennes dont nous disposons actuellement, les chercheurs s'appuyaient alors sur une approche psychobiologique pour établir l'existence du processus de stress, déviance autour de l'équilibre homéostatique des différentes constantes physiologiques, retour à la normalité ou passage à la pathologie. L'affirmation selon laquelle « certaines personnes stressées vont bien alors que d'autres affectées par peu de stress vont très mal » n'a pas de sens, sinon qu'elle reflète

cette réalité : le stressueur aura des effets différents, de nuls à délétères, selon les sujets (processus de stress, maîtrise de l'homéostasie, capacités d'ajustement, génétique, histoire personnelle, vulnérabilités potentielles), ce que démontre une énorme quantité de données cliniques et expérimentales à partir de situations même extrêmes (guerre, désastres, camps de concentration). Seules les données biomédicales confirmeront l'existence du processus : les statuts de « stressé » et l'existence d'un processus de stress ne peuvent être décrétés sans analyse objective. Le concept de résilience, d'une grande complexité, doit être pris en compte.

Aperçu sur les bases neurobiologiques et neuroendocriniennes du processus de stress

Les progrès fulgurants des techniques et modèles en neurosciences ont permis de découvrir durant les années 1980-2000 l'essentiel de la neuroendocrinologie de l'adaptation (Chrousos et Gold, 1992 ; Johnson et coll., 1992 ; de Kloet et coll., 2005) (figure 12.2).

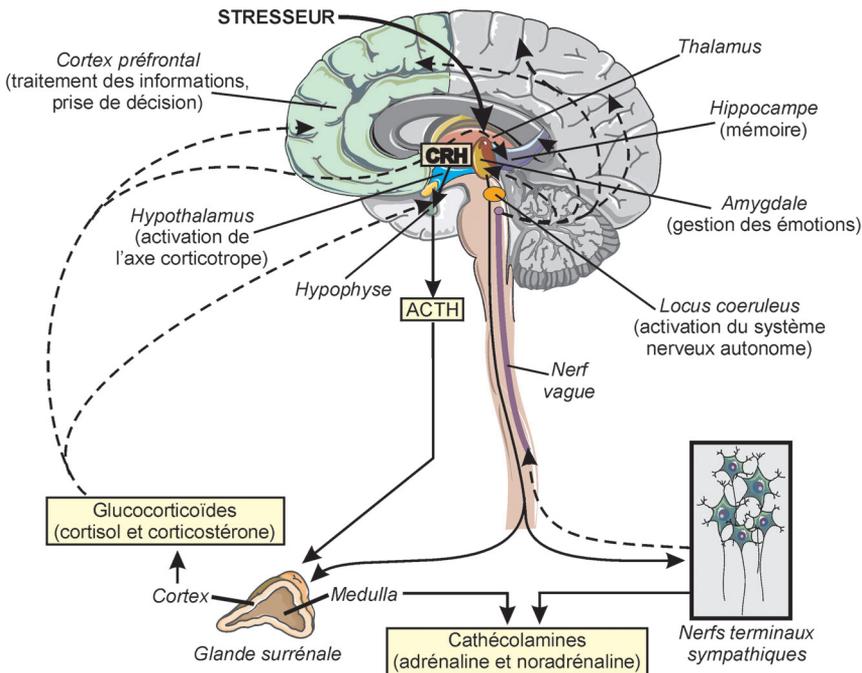


Figure 12.2 : Effet du stress aigu sur le cerveau

Systèmes CRH et récepteurs

Les hormones hypothalamiques (*Corticotropin Releasing Factor* ou *Hormone CRF* ou *CRH*) responsables de la libération de l'hormone corticotrope, l'ACTH, elle-même responsable de la libération des corticoïdes, furent découvertes à partir de 1981 (Vale et coll., 1981 ; voir l'historique dans Taché et Brunnhuber, 2008). De fait, il apparut très vite que les corps cellulaires contenant le CRH étaient localisés dans de nombreuses régions du cerveau antérieur, le cortex et les régions bulbo-pontiques. La distribution intracérébrale des récepteurs de ces hormones a révélé une présence relativement ubiquitaire, avec des concentrations massives dans les cortex, l'amygdale, l'hypothalamus, les divers noyaux de la formation réticulée dont le raphé et l'aire tegmentale ventrale. À côté des ligands naturels, de nombreux ligands synthétiques ont été proposés, permettant des analyses anatomo-fonctionnelles précises des rôles post-synaptiques. Les « systèmes CRH » intracérébraux ont des actions générales et coordonnées pour ce qui concerne le processus de stress :

- au niveau hypothalamique, par l'action sur l'hypophyse antérieure, la libération de l'hormone corticotrope (ACTH pour *AdrenoCorticoTrophic Hormone*) laquelle libérée dans le flux sanguin et agissant sur la glande corticosurrénale, libèrera les hormones corticostéroïdes (cortisol chez l'homme, corticostérone chez les rongeurs de laboratoire) ;
- au niveau des différentes régions intracérébrales, le CRH agit pour coordonner les différentes réponses adaptatives aux stressseurs ; à titre d'exemple, de l'administration locale intra-lobique (amygdale) d'agonistes et d'antagonistes sélectifs, puis de l'annulation de l'expression du récepteur du CRH-CR-R1 (*antisens knockdown*), puis encore de l'analyse comportementale de rongeurs sans CRH-R2 (*knockout*) il ressort que les transmissions CRH sont impliquées dans l'hypervigilance, l'anxiété, les réponses biologiques et comportementales similaires aux effets du stress, des états dysphoriques et aversifs (Koob, 1999) ;
- par les voies projetant sur les structures du tronc cérébral (locus coeruleus), les systèmes CRH agiront sur les régions régulant l'activation du système sympathique : directement, sur le fonctionnement des organes internes, ou indirectement par la glande médullosurrénale et la libération dans la circulation sanguine de l'adrénaline ;
- enfin, le CRH module le système immunitaire : cette modulation s'effectue aussi par les corticostéroïdes, par le système nerveux sympathique, le système nerveux central étant informé en retour par les cytokines secrétées. En bref, le stress provoque une réduction du nombre de lymphocytes, de l'activité des cellules tueuses, du rapport entre lymphocytes T *helper* et *suppressor*, des anticorps et en conséquence la réactivation des agents de l'inflammation et des infections. L'un des aspects anatomo-fonctionnels les plus remarquables et importants est que le système régulateur central du stress repose sur une boucle anatomo-fonctionnelle CRH-catécholamines-CRH (Koob, 1999) ;

Valentino et van Bockstaele, 2008), reliant par une pro-action positive les structures du cerveau antérieur et limbiques (ayant les cellules CRH) avec les noyaux du tronc cérébral (ayant les cellules catécholaminergiques), ce qui explique la coordination naturelle des réponses comportementales, des systèmes autonomes sympathiques sur les organes internes et des régulations immunitaires.

Classiquement, dans la région amygdalienne, le CRH participerait aux mémoires émotionnelles, aux manifestations d'anxiété, les deux récepteurs CRHR1 et CRHR2 ayant des actions opposées. Au niveau de l'hippocampe, le CRH interviendrait dans les mémoires reliées au stress. Au niveau du noyau de la strie terminale, l'hormone participerait aux manifestations anxieuses. Enfin, comme indiqué ci-dessus, la coordination CRH-noradrénaline se réalise au niveau du locus coeruleus, siège de neurones noradrénergiques.

Glande corticosurrénale, corticostéroïdes et récepteurs

Les recherches sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien, souvent appelé l'axe neurohormonal du stress, avaient subi un reflux dans les années 1950-1970, en particulier après la découverte en 1949 (Hench et coll., 1949) de l'action thérapeutique anti-inflammatoire de la cortisone, l'hormone corticostéroïde majeure chez l'homme. Il était difficile de comprendre comment une hormone aux effets thérapeutiques si nombreux (plus de 200 affections) pouvait être l'agent délétère du stress. Cependant, au cours des années, de nombreux arguments militaient pour une action centrale des corticoïdes (voir discussions dans Chrousos, 1992 ; Sapolsky et coll., 2000 ; Herman et coll., 2003), en particulier pour un contrôle rétroactif négatif de ces hormones sur les mécanismes déclenchés par le CRH aux niveaux hypophysaire, hypothalamique et limbique. Les approches cellulaires et moléculaires, dominantes à partir des années 1980 ont permis de compléter, avec les découvertes concernant le CRH, une conception intégrée centrale-périphérique de la neuroendocrinologie du stress.

Deux types de récepteurs ont été identifiés dans le cerveau. Les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MRS), qui se lient à l'hormone (cortisone) avec une haute affinité et sont trouvés en particulier dans le système limbique, et les récepteurs pour les glucocorticoïdes (GRS) qui se lient avec une basse affinité et sont représentés d'une manière ubiquitaire. Toutefois, les deux récepteurs existent dans l'hippocampe. À l'état basal, les MRS sont occupés alors que les niveaux des hormones sont bas, les GRS n'étant que partiellement occupés. Sous l'effet des stresseurs et des sécrétions pulsatiles des corticostéroïdes, les GRS deviennent pleinement occupés. Ainsi, l'activation des MRS garantit un niveau basal stable d'activation, l'homéostasie et l'activation des GRS (associée à celle des MRS) provoquent une activation neuronale intense en relation avec la nécessité adaptative. De nombreux agonistes et antagonistes

ont été synthétisés. Les récepteurs MRS et GRS sont intracellulaires. L'existence de récepteurs membranaires à action rapide a été suspectée, mais les preuves expérimentales sont encore rares.

Le cortisol se lie aux récepteurs, le complexe hormone-récepteur est transporté vers le noyau pour se lier sous forme de dimères au sein de l'ADN à des éléments de réponse spécifiques (G/M RE pour *Glucocorticoid/Mineralocorticoid Responsive Elements*), et ainsi affecter les taux de transcriptions des gènes répondant aux hormones. Les récepteurs, activés, peuvent bloquer ou stimuler l'activité d'autres facteurs de transcription par des interactions protéines-protéines résultant soit en une désensibilisation, soit en une hyper-activation de ces facteurs. Il en est ainsi pour des transmissions relevant de facteurs immunitaires (de Kloet et coll., 2005 ; Gleit et coll., 2007). Les changements de l'activité transcriptionnelle induite par la liaison des récepteurs au cortisol sur les sites G/M RE affectent en retour les diverses conductances dans la membrane du neurone. Il en résulte des modifications au niveau des transmissions couplées aux protéines G, aux divers canaux ioniques et aux récepteurs ionotropiques.

Chronologie des événements en réponse au stress

La chronologie des événements lors d'un stress aigu et isolé, en réponse à un événement perçu et analysé à un instant t , permet de comprendre le rôle respectif des différentes hormones. Dès la perception de l'évènement et l'évaluation de son caractère potentiellement menaçant ou dangereux, les transmissions catécholaminergiques et CRH sont mises en jeu (fraction de secondes ou secondes) suivies par l'ACTH et les autres hormones hypophysaires dont le glucagon ; les gonadotropines sont inhibées. Ce n'est que plusieurs minutes plus tard que les corticostéroïdes sont libérées. Parallèlement, la libération des stéroïdes sexuels est inhibée. Cependant, si les récepteurs spécifiques et les tissus répondent quasi immédiatement aux catécholamines et, suivi de peu, au CRH, il faut attendre quelques minutes pour que les effets physiologiques de l'ACTH, des opiacés, des gonadotropines, puis de la prolactine, du glucagon et de l'hormone de croissance aient lieu, puis une demi-heure à une heure plus tard, voire beaucoup plus, parfois des jours, pour que le cortisol et les hormones sexuelles affectent les tissus et organes cibles.

Les conséquences physiologiques immédiates du stress (figure 12.2) seront donc, dans l'ordre chronologique, une augmentation du tonus cardiovasculaire, l'activation immunitaire, la mobilisation des sources d'énergie, la réduction ou la disparition des potentialités sexuelles et reproductives, l'augmentation du flux sanguin cérébral, la perte d'appétit, et la mise en route des processus de consolidation mnésique (action centrale sur l'hippocampe). Dans les faits, les transmissions CRH enclenchent les mécanismes biologiques et neuronaux de façon variable selon les différences individuelles et les processus d'évaluation. Par la suite, le cortisol module en retour la libération du

CRH par une rétroaction négative. Selon l'intensité perçue et évaluée du stress, le sujet perçoit immédiatement des modifications physiologiques périphériques comme l'augmentation du rythme cardiaque, puis des analyses et réactions subjectives correspondant à ce que le sujet éprouve de l'évènement avec de l'anxiété et ce qu'il va nommer « stress ». Ce n'est que près d'une demi-heure à une heure plus tard que le cortisol sera mesurable dans la salive. Les réactions psychobiologiques recouvreront plus ou moins vite l'équilibre en raison de mécanismes relevant de l'homéostasie (Johnson et coll., 1992).

Le rôle physiologique du cortisol et de l'axe hypothalamo-hypophysaire est de contribuer à l'équilibre homéostatique. Le rôle physiologique de l'augmentation des gluco-minéralocorticoïdes lors du processus de stress est de protéger contre toutes les réactions de défenses activées par le stress en les contrecarrant et les empêchant d'aller au-delà des mécanismes homéostatiques. En d'autres termes, ils ont un rôle permissif, de préparer et amorcer les mécanismes de défense, suivi par un rôle suppresseur, de limiter ces actions. Néanmoins, si les stressors sont trop violents et durent, ces actions ne sont plus opérantes et les pathologies apparaissent. Il faut dissocier les effets aigus et chroniques d'un stressor.

Stress chroniques d'origine sociale : approches récentes

Marqueurs neuroendocriniens et neurobiologiques du stress chronique

Il a fallu plus de temps pour comprendre les changements résultant de stressors chroniques ou intenses, dans les situations où la récupération et le retour aux équilibres ne se font plus, alors que des « traces » perdurent dans l'organisme objectivées par des symptômes biologiques et psychologiques. Il est ici question du passage du « normal » au « pathologique » (figure 12.3).

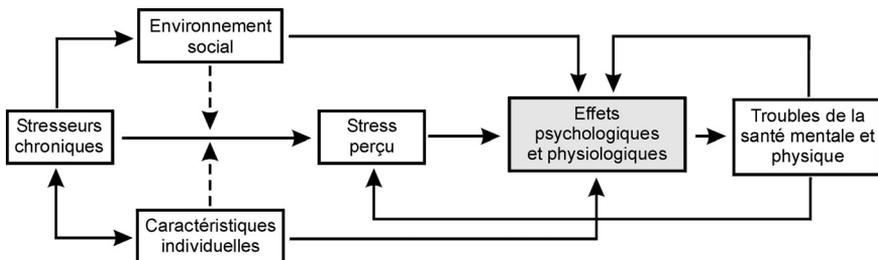


Figure 12.3 : Liens entre stressors chroniques et santé

La trace laissée par l'évènement n'est parfois qu'une vulnérabilité qui se manifestera à l'instar d'une mémoire, biologique et psychologique, et uniquement si un autre évènement, mineur ou grave survient, qui potentialisera la réponse. Ces vulnérabilités potentielles, traces d'évènements antérieurs, ne

seront donc révélées que par l'anamnèse (Elzinga et coll., 2008). Le problème est d'autant plus complexe qu'interviennent d'une part des facteurs génétiques révélant les vulnérabilités par l'intermédiaire de situations environnementales données, et d'autre part des événements de vie parfois très précoces, voire survenus durant la vie intra-utérine (voir le chapitre sur les facteurs de vulnérabilité individuelle au stress).

Les changements pathologiques se révèlent dans les jours, les semaines, voire les années qui suivent les événements stressants par une dérégulation de l'axe du stress, des changements au niveau des régulations géniques, une désensibilisation des récepteurs nucléaires MRS et GRS. Les conséquences résultent du dysfonctionnement de l'axe du stress, avec en principe une augmentation chronique de la sécrétion du cortisol car la rétroaction négative sur les transmissions CRH n'est plus opérationnelle. Il est cependant admis que le niveau de cortisol n'est pas le marqueur essentiel (Miller et coll., 2007). Selon les situations, la réponse hormonale peut être soit augmentée, soit réduite (par exemple dans les désordres post-traumatiques). Seule est pertinente la désensibilisation des récepteurs intracellulaires aux corticostéroïdes, le niveau d'expression des ARN messagers des gènes cibles de ces récepteurs (qui sont également des facteurs de transcription) et la régulation accrue des protéines avec lesquelles ils interagissent. Cette régulation affecte les protéines de la super famille des facteurs de transcription impliqués dans la réponse immunitaire comme le facteur nucléaire kappa B (NFkB) ainsi que les facteurs de transcription envoyant les signaux adrénérgiques aux leucocytes (Miller et coll., 2008 et 2009a et b). C'est dans cette direction que pourront être proposés des marqueurs de stress chronique.

Lorsque l'action des stresseurs perdure des jours ou des semaines et le plus souvent au cours des semaines qui suivent la fin des stresseurs, apparaissent outre les transformations mentionnées ci-dessus, des modifications morphologiques de certaines structures du cerveau associées à une altération de la plasticité synaptique et en conséquence des troubles des fonctions cognitivo-émotionnelles (Magariños et coll., 1996 ; Sousa et coll., 2008) (figure 12.4). Depuis le milieu des années 1990, les études d'IRM chez l'homme ont montré que l'hippocampe a une taille réduite chez les dépressifs ainsi que chez les patients souffrant du syndrome de Cushing, suggérant l'implication d'un excès de glucocorticoïdes dans ce phénomène. Plus tard, une corrélation négative fut trouvée entre le niveau de glucocorticoïdes, la taille de l'hippocampe et les performances cognitives. Des études chez l'animal ont défini que l'atrophie de l'hippocampe en situation de stress chronique était due à une rétraction des dendrites apicales des neurones de la région CA3 de l'hippocampe. Cette réduction des dendrites apparaît aussi dans les neurones du cortex préfrontal médian et est associée à une altération de l'attention. Quelques mois après l'arrêt des stresseurs, les neurones reviennent à leur conformation d'origine, ce qui montre la plasticité de ces phénomènes. En revanche, le stress chronique entraîne chez l'animal une croissance dendritique dans les neurones de

l'amygdale et du cortex orbitofrontal. L'hypertrophie de l'amygdale est persistante même après l'arrêt des stressseurs et est associée à une augmentation de la peur conditionnée et de l'agressivité des animaux. Le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale sont interconnectés et s'influencent mutuellement à travers des activités neurales directes et indirectes. Par exemple, le stress chronique induit une altération de la potentialisation à long terme dans l'hippocampe conduisant à des troubles de la mémoire ; ces altérations sont bloquées par l'inactivation de l'amygdale. Cet ensemble de modifications caractérise l'apparition d'un phénotype vulnérable.

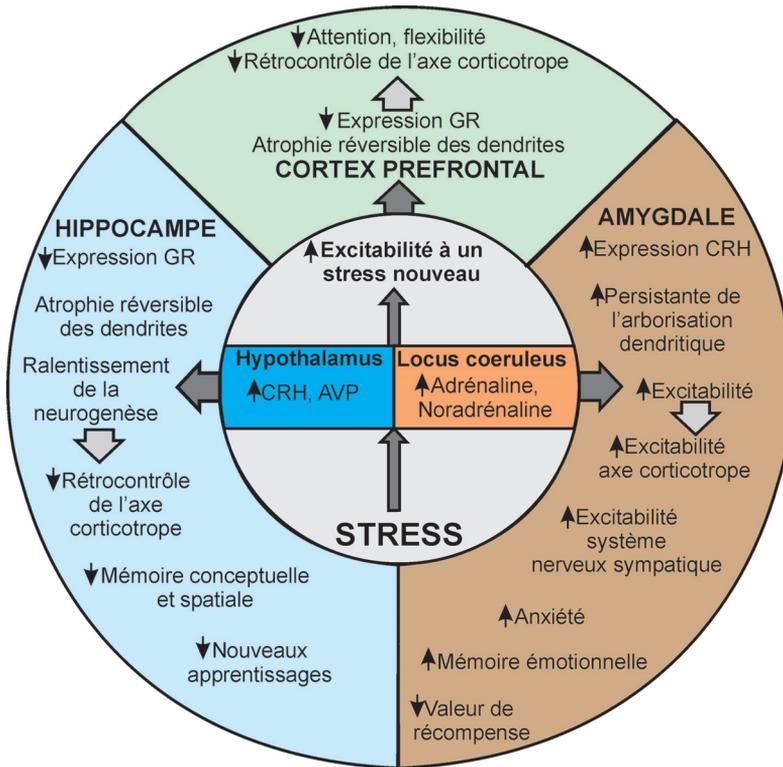


Figure 12.4 : Effet du stress chronique sur le cerveau

Concept de maladie sociale chronique

Les recherches de ces dix dernières années ont radicalement transformé nos réflexions. Ces recherches prennent en compte l'histoire du sujet, particulièrement dans ses dimensions sociales. Tout se passe comme si les préoccupations bien argumentées des années 1940-1970 reprenaient intérêt et sens avec

les découvertes neurobiologiques et neuroendocrinologiques, cellulaires et moléculaires, des années 1980-2000. De fait, les chercheurs vont relier directement, chez l'homme, par le choix de groupes de sujets présentant des caractéristiques socioéconomiques ou psychopathologiques précises, des situations données avec des marqueurs biologiques, traces inscrites au long terme dans les organismes. Les stresseurs séculaires restent au devant de la scène : guerres, violences d'État meurtrières, catastrophes en tous genres aggravées par les technosciences, famines, épidémies... Cependant, des changements sociétaux et individuels profonds ont modifié les relations du sujet avec son environnement social. L'avènement progressif des sociétés démocratiques, la montée de l'individualisme et de l'autonomie du sujet, la généralisation de l'urbanisation et l'atomisation des existences, la perte de contrôle des individus sur leurs destins devenus instables, entre les mains de super-structures économiques anonymes dites « mondialisées », la disparition des traditions, des organisations communautaires, des normes familiales et canons culturels qui étaient massivement acceptés et partagés..., tous ces facteurs ont donné sens à de plus en plus de stresseurs et sont devenus pourvoyeurs de pathologies nouvelles. Les anglo-saxons et les nord-américains, les premiers, ont identifié ce qui a été appelé les « pathologies comportementales et sociales chroniques » apparues progressivement durant ces quarante dernières années, et aussi appelées les « troubles bio-comportementaux » (Le Moal, 2007).

En 2003, dans son rapport annuel, le Directeur Général de la Santé des États-Unis écrivait : « Cette augmentation des pathologies comportementales et sociales chroniques est devenue insupportable en termes de souffrance pour les individus, les familles, les enfants, les adolescents et les communautés. Elle représente un fardeau problématique qui met en danger le futur de notre système de santé, et au-delà, le futur de notre société ». La nécessité de cerner et de définir ces pathologies sociales chroniques a fait apparaître que des environnements socio-économiquement pauvres, un statut social et une position bas dans l'échelle sociale, les inégalités, l'exclusion, mais aussi les sentiments d'inéquité, de dévaluation du travail (comparaison du rapport des revenus du bas au haut de l'échelle sociale), donc de soi, laissaient des traces biologiques et psychologiques, lesquelles, en retour, prédisaient une plus grande vulnérabilité aux maladies somatiques et aux pathologies comportementales et psychiatriques. Les données abondent qui montrent que plus tôt ces environnements délétères agissent, plus sûrement apparaîtront des traits psychobiologiques particuliers, authentiques manières d'appréhender le monde et d'y répondre, des traits de personnalité comme l'hostilité, la violence ou le désespoir. Des altérations épigénétiques de l'expression génique se produisent dans des régions du cerveau comme le cortex préfrontal, l'amygdale, l'hippocampe, lesquelles régulent les capacités d'autorégulation et de contrôle et les réponses cognitivo-émotionnelles aux stresseurs ultérieurs. Ces environnements délétères incluent la vie pré/postnatale. Les conséquences psychobiologiques, les traces et altérations épigénétiques, constituent des

comorbidités expliquant une large part des différences inter-individuelles (voir le chapitre sur les facteurs de vulnérabilité individuelle au stress).

La question du caractère ubiquitaire des stressseurs a été évoquée : à stressseur égal les conséquences pour tous les individus seraient similaires. Les observations et les évaluations cliniques vont à l'encontre d'une telle affirmation. Bien évidemment, plus les stressseurs seront violents, massifs et catastrophiques, ou bien de longue durée, inévitables, incontrôlables, plus nombreux seront les individus qui y succomberont. Ces différences individuelles ressortent, au moins en partie, de l'existence de comorbidités, lesquelles sont de plus en plus largement reconnues dans le champ des addictions, des douleurs chroniques, des désordres affectifs, de l'anxiété chronique, des troubles alimentaires, des fatigues chroniques, du suicide, et en général dans les troubles bio-comportementaux.

Perspectives nouvelles de la recherche : trois exemples d'approches intégrées psy-socio-biologiques

Atteinte des fonctions corticales, dont les capacités de contrôle et d'autorégulation

Des recherches récentes ont montré le rôle du stress dans la dérégulation des fonctions du cortex préfrontal. Cette région est impliquée dans la prise de décision, dans des situations d'incertitude, d'imprévisibilité et de risque. C'est la région concernée par l'autorégulation, l'évaluation et le contrôle. En situation d'imprévisibilité et de risque, répondre à la situation (ou ne pas répondre) et décider de la réponse possible nécessitent une sélection des choix fondée sur les conséquences. La résolution par l'individu de cette incertitude est enrayée dans les situations de stress. Ces régions corticales et les réseaux neuronaux avec lesquels elles sont connectées ont de hautes densités de récepteurs au CRH et au cortisol et elles reçoivent de nombreuses transmissions noradrénergiques. Dès la perception du stimulus s'enclenche un processus de traitement de l'information intuitif, rapide, parallèle, automatique, sans effort, associatif, et essentiellement émotionnel et ce n'est que dans un second temps (fractions de secondes ou secondes) que survient un traitement fondé sur un raisonnement mais dépendant du précédent, plus lent donc, sériel, contrôlé, nécessitant un effort, gouverné par des règles, flexible, neutre. Ce dernier traitement repose sur des représentations du passé, du présent, du futur et peut être évoqué par le langage (Kahneman, 2003). De plus, des voies nerveuses relient le cortex préfrontal aux noyaux hypothalamiques (noyau paraventriculaire) contrôlant la production de CRH et donc la sécrétion hypophysaire et l'axe du stress (Radley et coll., 2006). Il a été démontré que des stress imposés par l'environnement social (par exemple des examens compétitifs pour l'obtention d'un emploi) perturbent gravement les capacités cognitives et le contrôle cognitif, en particulier la flexibilité mentale dépendant du cortex préfrontal, ceci parallèlement à une réduction des arborisations dendritiques et des communications

interneuronales, tant chez l'homme que chez l'animal (Dias-Ferreira et coll., 2009 ; Liston et coll., 2009). D'autres régions cérébrales sont affectées, en particulier l'hippocampe, par lequel le stress est responsable de troubles cognitifs et de la mémoire spatiale (Oitzl et coll., 2001 ; Wong et coll., 2007). Les atteintes de ces fonctions corticales se manifestent par la perte de l'autorégulation et les conduites impulsives ou violentes.

Statut socioéconomique dans l'enfance et sensibilité aux inflammations

L'un des stressseurs chroniques de l'enfance dont les effets s'inscrivent sur toute une vie est le statut socioéconomique. Les adversités résultant de la pauvreté, des conditions de vie défavorables et le contexte général de maltraitance physique, morale, nutritionnelle qui entourent les petits enfants démunis, physiquement et affectivement, incluant le développement prénatal (Essex et coll., 2002 ; Entringer et coll., 2008) « entrent dans le corps » et laissent des traces dues en particulier aux hormones du stress (Pace et coll., 2007 ; Miller et coll., 2009b). Il en est de même pour les abus divers exercés sur l'enfant. La signature biologique, retrouvée tout au long de la vie au niveau cellulaire est une activité transcriptionnelle accrue des voies de signalisation qui régulent les signaux adrénergiques, les réponses immunitaires pro-inflammatoires ainsi qu'une hyposensibilité des voies de signalisation mises en jeu par les glucocorticoïdes (Li et coll., 2007). Il existe donc une régulation sociale de l'expression génomique au sein de l'organisme (Cole et coll., 2007). Ces fragilités constitutives se manifesteront par exemple par des maladies broncho-pulmonaires, de l'asthme, ou des atteintes cardiovasculaires, une sensibilité accrue aux virus et agents infectieux (Miller et coll., 2008 et 2009a). Inversement, les cytokines pro-inflammatoires sont secondairement des médiateurs des effets antineurogéniques et dépressogènes du stress chronique (Koo et Duman, 2008).

Humiliation, exclusion sociale, isolement, souffrance

Une troisième ligne de recherche concerne un ensemble de situations mettant en jeu des réactivités ou symptômes psychobiologiques pour lesquels un gros travail de précision sémantique reste à faire. Ces symptômes concernent ce qui est subjectivement ressenti en termes de souffrance, douleur subjective, douleur morale. Ces situations concernent l'exclusion, l'humiliation, le rejet social, l'inéquité, la perte des relations interpersonnelles et l'isolement. Elles sont retrouvées chez l'animal (Fraser et coll., 2008) comme chez l'homme, mettant en cause toutes les structures psychobiologiques des êtres sociaux et les constructions harmonieuses permettant la place adéquate de l'individu au sein des groupes (Baumeister et Leary, 1995 ; Berscheid, 1999 ; Reis et coll., 2000). Il a été montré que les affects, les douleurs subjectives, la souffrance morale, tout comme l'exclusion sociale et le sentiment de rejet « font mal », activent les circuits de la douleur et les régions cingulaires antérieures (Rainville et coll., 1997 ; Eisenberger et coll., 2003). L'humiliation, l'exclusion, la perte de statut, la solitude et le rejet, les niveaux élevés de douleur (ou souffrance) subjective quand elles sont prolongées, précipitent le sujet dans

un syndrome complexe comprenant un émoussement émotionnel avec anhédonie, déconstruction cognitive de la conscience de soi et de l'analyse temporelle, des tendances dépressives et auto-destructives, un affaiblissement des capacités d'auto-régulation (Twenge et coll., 2002 ; Kendler et coll., 2003 ; Baumeister et coll., 2005 ; Twenge et coll., 2003 et 2007). Stresseurs et processus de stress dérèglent le fonctionnement des circuits cortico- limbiques. Comme décrit précédemment, les activités transcriptionnelles des récepteurs aux glucocorticoïdes sont hyposensibilisées et celles des récepteurs de l'immunité et de l'inflammation hypersensibilisées, profil pathologique déjà évoqué pour tout stress chronique.

En conclusion, tout individu fait face quotidiennement à de nombreux stresseurs et par nature des mécanismes sont présents pour maintenir l'équilibre biologique, l'homéostasie. Ces mécanismes cognitifs et émotionnels, dépendant du bon fonctionnement des régions cortico-frontales, permettent les évaluations et les ajustements. Il existe une grande inégalité face aux stresseurs ; outre les déterminants génétiques, de nombreuses causes de vulnérabilité peuvent être décrites. Les facteurs sociaux, dont les inégalités, l'isolement, l'humiliation sont de plus en plus invoqués comme stresseurs chroniques. Leurs conséquences biologiques sont de mieux en mieux connues. Depuis plus de 60 ans, les chercheurs, essentiellement anglo-saxons, ont démontré que certaines sociétés pouvaient être sources de stresseurs délétères pour la santé des citoyens. Ceci revient à définir ce qu'est une société permettant l'épanouissement psychobiologique des citoyens (Wilkinson, 1996 ; Adler et coll., 1999 ; Marmot et Wilkinson, 2003 ; Marmot, 2004 ; Wilkinson et Pickett, 2010). Il reste à démontrer que les environnements actuels sont plus pathogènes qu'ils ne l'étaient il y a 50, 100, ou 500 ans, et pourquoi, ou bien si ce sont les individus qui sont plus vulnérables, ou qui ont des capacités d'évaluation différentes, ou qui ne disposent plus des capacités et moyens d'ajustements nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

ADLER NE, MARMOT M, MCEWEN BS, STEWART J. Socioeconomic status and health in industrial nations: Social, psychological and biological pathways. New York Academy of Sciences, New York, 1999

BAUMEISTER RF, LEARY MR. The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychol Bull* 1995, **117** : 497-529

BAUMEISTER RF, DEWALL CN, CIAROCCO NJ, TWENGE JM. Social exclusion impairs self-regulation. *J Pers Soc Psychol* 2005, **88** : 589-604

BERNARD C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Réédition Champs, Flammarion, 1865

BERSCHIED E. The greening of relationship science. *Am Psychol* 1999, **54** : 260-266

BOURNE PG. Altered adrenal function in two combat situations in Viet Nam. In : The physiology of aggression and defeat. ELEFTHÉRIOU BE, SCOTT JP (eds). Plenum, New York, 1971 : 265-290

CANGUILHEM G. Le Normal et le Pathologique. PUF, 4e édition, Paris, 1979

CANNON WB. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. Appleton, 2nd edition, New York, 1929a

CANNON WB. The wisdom of the body. *Physiol Rev* 1929b, **9** : 399-431

CANNON WB. Stresses and strains of homeostasis. *Amer J Med Sci* 1935, **189** : 1-34

CANNON WB, DE LA PAZ D. Emotional stimulation of adrenal secretion. *Am J Physiol* 1911, **27** : 64-70

CHROUSOS GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992, **21** : 833-858

CHROUSOS GP, GOLD PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992, **267** : 1244-1252

COLE SW, HAWKLEY LC, AREVALO JM, SUNG CY, ROSE RM, et coll. Social regulation of gene expression in human leukocytes. *Genome Biol* 2007, **8** : R189

DE KLOET ER, JOELS M, HOLSBOER F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005, **6** : 463-475

DIAS-FERREIRA E, SOUSA JC, MELO I, MORGADO P, MESQUITA AR, et coll. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 2009, **325** : 621-625

DOHRENWEND BS, DOHRENWEND BP. Stressful life events: Their nature and effects. Wiley, New York, 1974

DONNISON CP. Civilization and disease. Wood, New York, 1938

EISENBERGER NI, LIEBERMAN MD, WILLIAMS KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003, **302** : 290-292

ELZINGA BM, ROELOFS K, TOLLENAAR MS, BAKVIS P, VAN PELT J, et coll. Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2008, **33** : 227-237

ENTRINGER S, KUMSTA R, NELSON EL, HELLHAMMER DH, WADHWA PD, et coll. Influence of prenatal psychosocial stress on cytokine production in adult women. *Dev Psychobiol* 2008, **50** : 579-587

ESSEX MJ, KLEIN MH, CHO E, KALIN NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry* 2002, **52** : 776-784

FRANKENHAEUSER M, GARDELL B. Underload and overload in working life: outline of a multidisciplinary approach. *J Human Stress* 1976, **2** : 35-46

FRANKENHAEUSER M, POST B, NORDHEDEN B, SJOEBERG H. Physiological and subjective reactions to different physical work loads. *Percept Mot Skills* 1969, **28** : 343-349

- FRASER ON, STAHL D, AURELI F. Stress reduction through consolation in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, **105** : 8557-8562
- GLEI DA, GOLDMAN N, CHUANG YL, WEINSTEIN M. Do chronic stressors lead to physiological dysregulation? Testing the theory of allostatic load. *Psychosom Med* 2007, **69** : 769-776
- HALLIDAY JL. Psychosocial medicine: A study of the Sick Society. Heinemann, London, 1949
- HENCH PS, KENDALL EC, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1949, **24** : 181-197
- HENRY JP, STEPHENS PM. Stress, health, and the social environment. A sociobiologic approach to medicine. Springer-Verlag, New York, 1977
- HERMAN JP, FIGUEIREDO H, MUELLER NK, ULRICH-LAI Y, OSTRANDER MM, et coll. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003, **24** : 151-180
- HOLMES TH, RAHE RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967, **11** : 213-218
- INSEL PM, MOOS RH. Health and the social environment. Heath (Lexington books), Lexington, Massachusetts, 1974
- JOHNSON EO, KAMILARIS TC, CHROUSOS GP, GOLD PW. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, **16** : 115-130
- KAHNEMAN D. A perspective on judgment and choice: mapping bounded rationality. *Am Psychol* 2003, **58** : 697-720
- KENDLER KS, HETTEMA JM, BUTERA F, GARDNER CO, PRESCOTT CA. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 2003, **60** : 789-796
- KOO JW, DUMAN RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, **105** : 751-756
- KOOB GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1167-1180
- LAZARUS R. Psychological stress and the coping process. Mc Graw Hill, New York, 1966
- LE MOAL M. Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account. *Psychoneuroendocrinology* 2007, **32** (Suppl 1) : S3-9
- LE MOAL M. Prolégomènes pour une psychiatrie expérimentale. In : Neurosciences et psychanalyse. MAGISTRETTI P, ANSERMET F (eds). Odile Jacob, Paris, 2010 : 103-138
- LI L, POWER C, KELLY S, KIRSCHBAUM C, HERTZMAN C. Life-time socio-economic position and cortisol patterns in mid-life. *Psychoneuroendocrinology* 2007, **32** : 824-833
- LISTON C, MCEWEN BS, CASEY BJ. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, **106** : 912-917

MACLEAN PD. Cerebral evolution and emotional processes: new findings on the striatal complex. *Ann N Y Acad Sci* 1972, **193** : 137-149

MAGARINOS AM, MCEWEN BS, FLUGGE G, FUCHS E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 1996, **16** : 3534-3540

MARMOT M. Status syndrome: How your social standing directly affects your health and life expectancy. Bloomsbury Press, 2004

MARMOT M, WILKINSON RG. Social determinants of health: the solid facts. Oxford University Press, 2003

MILLER GE, CHEN E, ZHOU ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 2007, **133** : 25-45

MILLER GE, CHEN E, SZE J, MARIN T, AREVALO JM, et coll. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. *Biol Psychiatry* 2008, **64** : 266-272

MILLER G, CHEN E, COLE SW. Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol* 2009a, **60** : 501-524

MILLER GE, CHEN E, FOK AK, WALKER H, LIM A, et coll. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009b, **106** : 14716-14721

OITZL MS, REICHARDT HM, JOELS M, DE KLOET ER. Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 12790-12795

PACE TW, HU F, MILLER AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007, **21** : 9-19

RADLEY JJ, ARIAS CM, SAWCHENKO PE. Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *J Neurosci* 2006, **26** : 12967-12976

RAINVILLE P, DUNCAN GH, PRICE DD, CARRIER B, BUSHNELL MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997, **277** : 968-971

REIS HT, COLLINS WA, BERSCHIED E. The relationship context of human behavior and development. *Psychol Bull* 2000, **126** : 844-872

SAPOLSKY RM, ROMERO LM, MUNCK AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000, **21** : 55-89

SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936, **138** : 32

SELYE H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Allergy* 1946, **17** : 231, 289, 358

SELYE H. The evolution of the stress concept. Stress and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1970, **26** : 289-299

- SOUSA N, CERQUEIRA JJ, ALMEIDA OF. Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 2008, **57** : 561-570
- TACHE Y, BRUNNHUBER S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. *Ann NY Acad Sci* 2008, **1148** : 29-41
- TWENGE JM, CATANESE KR, BAUMEISTER RF. Social exclusion causes self-defeating behavior. *J Pers Soc Psychol* 2002, **83** : 606-615
- TWENGE JM, CATANESE KR, BAUMEISTER RF. Social exclusion and the deconstructed state: time perception, meaninglessness, lethargy, lack of emotion, and self-awareness. *J Pers Soc Psychol* 2003, **85** : 409-423
- TWENGE JM, BAUMEISTER RF, DEWALL CN, CIAROCCHIO NJ, BARTELS JM. Social exclusion decreases prosocial behavior. *J Pers Soc Psychol* 2007, **92** : 56-66
- VALE W, SPIESS J, RIVIER C, RIVIER J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981, **213** : 1394-1397
- VALENTINO RJ, VAN BOCKSTAELE E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol* 2008, **583** : 194-203
- WEBSTER MARKETON JL, GLASER R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol* 2008, **252** : 16-26
- WEISS JM. Effects of coping behavior with and without a feedback signal on stress pathology in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1971a, **77** : 22-30
- WEISS JM. Effects of coping behavior in different warning signal conditions on stress pathology in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1971b, **77** : 1-13
- WILKINSON RG. *Unhealthy societies, the afflictions of inequality*. Routledge, Taylor and Francis Group, 1996
- WILKINSON RG, PICKETT K. *The spirit level: Why greater equality makes societies stronger*. Bloomsbury Press, 2010
- WONG TP, HOWLAND JG, ROBILLARD JM, GE Y, YU W, et coll. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 11471-11476