

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

EN RÉSUMÉ

AUTEUR :

M. Mouzé-Amady, laboratoire Physiologie-mouvement-travail (LPMT), département Homme au travail, INRS

Après quelques rappels de base sur les mécanismes neuro-psych-immunologiques impliqués dans la réponse de stress et les notions d'acuité et de chronicité, deux nouveaux indicateurs de stress sont présentés : le cortisol endogène capillaire (CeC) et le Syndrome algodysfonctionnel de l'appareil manducateur (SADAM). Les travaux sur le CeC et le SADAM sont abordés en lien avec des situations de stress chronique. La pertinence de ces derniers, en matière de prévention et de perspectives de recherche en santé au travail, est discutée.

MOTS CLÉS

Stress / risque psychosocial / maladie chronique

« *D'un point de vue biologique, le stress est l'interaction entre dommages et défenses, au même titre qu'en physique la tension ou la pression représente l'interface entre une force et la résistance qui lui est opposée* » [1].

INTRODUCTION

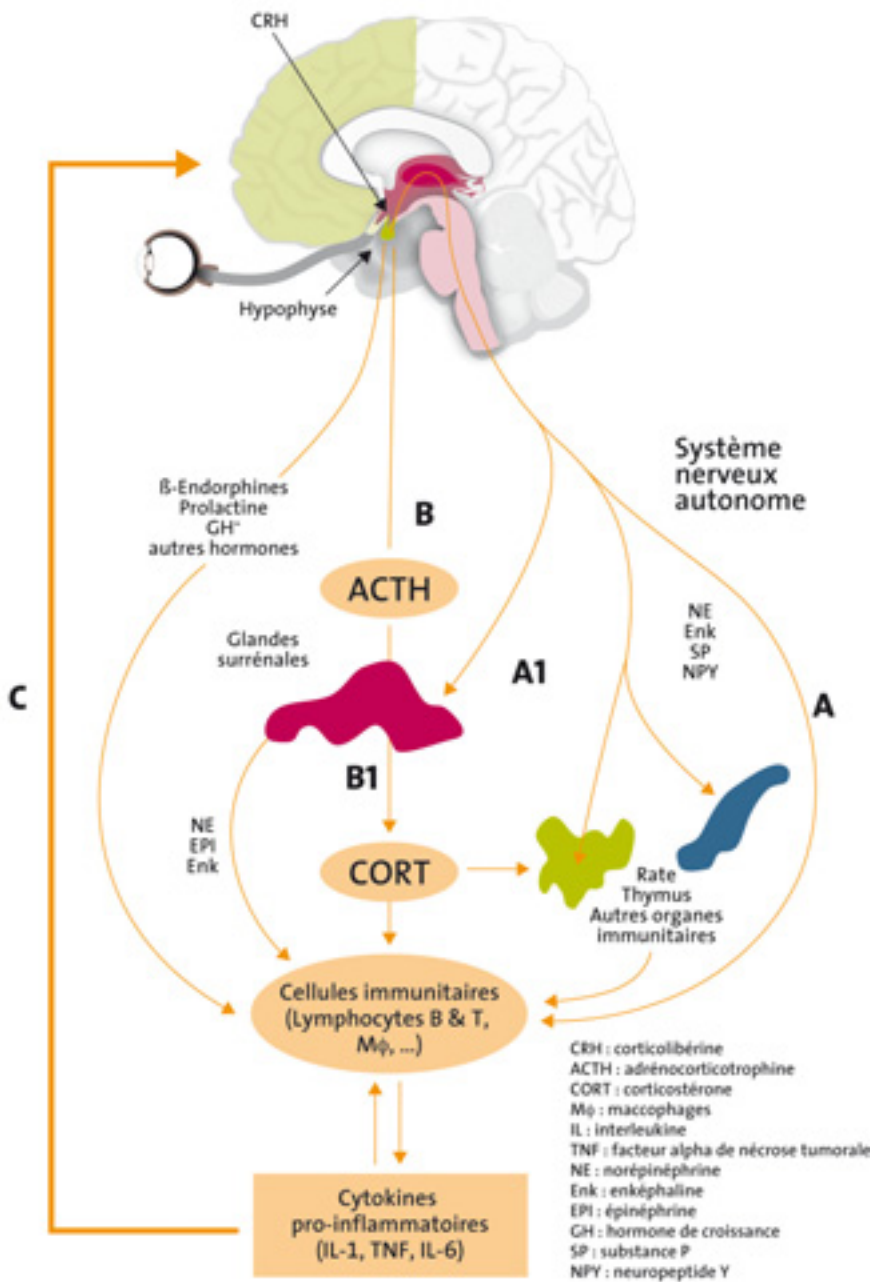
Cet article fait le point sur l'un des aspects du stress au travail : la physiopathologie de sa chronicité, et donc sur son dépistage et/ou sa surveillance à l'aide de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques. Pour mémoire, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le stress apparaît chez une personne dont les ressources et stratégies de gestion personnelles sont dépassées par les exigences qui lui sont posées (pour le travail, que ce soit en termes de surcharge ou de sous-charge).

C'est à Hans Selye (en 1936) que l'on doit, initialement, la description scientifique de cette réponse

physiologique d'alarme (astreinte) de l'organisme face à une sollicitation contraignante (le stresseur) [2]. Souvent, le mot stress désigne indistinctement le ou les *stimuli* à l'origine de cette réaction et la réponse proprement dite de l'organisme. Il est donc recommandé, par souci de clarification, de distinguer les deux concepts. À l'origine, la réponse de stress a été considérée comme non-spécifique par Selye : quel que soit le stresseur (*stimulus* nociceptif, effort physique, pression temporelle...), ce dernier produit, outre des effets spécifiques (brûlure, douleurs... selon la nature de l'agression), une réponse non-spécifique d'adaptation. Cette réponse non-spécifique aiguë résulte de l'activation de circuits et médiateurs biologiques spécifiques, innés et réflexes ([figure 1](#)). Par réflexe, il faut entendre « réponse inconditionnelle » (au sens du conditionnement pavlovien) : ainsi un *stimulus* inconditionnel provoque une réponse inconditionnelle (si le doigt s'approche trop près de la flamme, la main recule...). Si le

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

Figure 1 : Modèle psychoneuroimmunologique de la réponse de stress (adapté de Maier et Watkins [3]). Initialement, les études portaient principalement sur les circuits A1-B1 (axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien), puis A-B. La psychoneuroimmunologie a intégré le circuit C (immuno-neural) : la production de cytokines est non seulement périphérique mais également intra-cérébrale permettant une communication bi-directionnelle entre système immunitaire et nerveux.



caractère linéaire [4] de la cascade de libération des médiateurs et des hormones impliqués est souligné et si leurs caractéristiques de spécificité, d'hérédité et de réflexivité

sont évoquées ici, encore faut-il qu'il y ait activation au départ : autrement dit si le système d'adaptation se déclenche, alors, compte tenu du « câblage » neurobiolo-

gique humain, la réponse de stress a lieu (figure 1).

Du point de vue de la prévention du stress (aigu ou chronique), le seuil de déclenchement peut être modulé par de nombreux facteurs individuels ou psychosociaux : personnalité, degré de résilience, niveau de soutien social, techniques de gestion du stress, environnement social protecteur... Par ailleurs, la psychologie cognitive, en particulier, a modéré la vision « mécaniste » de Selye en soulignant le rôle chez l'Homme de l'évaluation psychologique, le degré d'activation émotionnelle, le style de coping (*to cope with* = faire face) [5] dans le déclenchement ou non de la réponse de stress.

Historiquement, ces réponses adaptatives non-spécifiques ont été modélisées par Selye sous la dénomination de Syndrome général d'adaptation (SGA) [1]. L'intérêt de ce modèle triphasique est qu'il intègre la notion de temps d'exposition et donc de chronicité. Dans la phase d'alarme, l'organisme mobilise le maximum de ressources (y compris immunitaires) pour faire face au(x) stresser(s). Dans le meilleur des cas, cette première réaction permet de s'épargner des effets nocifs du stresser (par évitement par exemple) ou de s'y soustraire (par la fuite par exemple [6]). Dans un scénario plus pessimiste, l'individu n'a pas le choix, ses marges de manœuvres sont limitées et il doit faire face (deuxième phase). Selon le contexte et les ressources (physiques, psychologiques et/ou sociale) disponibles, cette phase de résistance peut être plus ou moins longue, fructueuse (retour à l'état de non-stress) ou peut échouer. Dans les deux premières phases (alarme et résistance), le coût psychobiologique pour l'organisme peut être non négligeable, voire délétère, surtout si ces situations

se réitèrent fréquemment. Dans le pire des scénarios, chronicité d'exposition, la phase d'épuisement est atteinte : la somatisation est exacerbée, le système immunitaire se dérègle, le *burnout* ou épuisement professionnel [7], voire le *karōshi* [8] ou

« mort par excès de travail » peuvent survenir, ce dernier étant reconnu comme maladie professionnelle au Japon depuis 1995 [9]. En 1973, Selye [10] affine son modèle physiologique en introduisant deux nouveaux concepts, les réponses syntoxique et cata-toxique, pour expliciter « *les processus physiologiques coordonnés qui maintiennent la majorité des états stables dans l'organisme* » ou « homéostasie » définie pour la première fois par Cannon en 1932 [11]. Il soutient que cette homéostasie repose sur ces deux types de réponses pouvant caractériser le SGA. Afin de s'adapter aux différents stressseurs, l'organisme va tenter de réguler ses réactions par le biais de messagers neuro-hormonaux qui « calmeront » (ex : l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes) ou « inciteront » (ex : cytokines stimulant des anticorps, des macrophages...) au combat. Les messagers syntoxiques agiraient en tant que « tranquillisants cellulaires » conduisant à un état de tolérance passive, une sorte de coexistence pacifique avec les agents stressseurs. À l'inverse, les messagers cata-toxiques produiraient des attaques actives (principalement par le biais d'enzymes cataboliques) vis-à-vis de l'agent pathogène.

L'objet de cet article est de faire le point sur l'actualité des connaissances sur la physiopathologie du stress chronique et de présenter de nouveaux indicateurs en mesure de refléter spécifiquement sa dimension temporelle.

STRESS AIGU ET STRESS CHRONIQUE

À l'examen de l'abondante littérature sur le stress psychobiologique (en laboratoire, au travail, dans le sport, lors d'événements de vie...), la majorité des travaux porte sur l'étude des effets des stressseurs lors d'une exposition aiguë à côté de ceux étudiant les effets lors d'expositions chroniques. Il est dès lors important de donner une définition opérationnelle au stress aigu et au stress chronique. Cette question n'est que très rarement abordée dans la littérature. Du point de vue de la santé, et de la santé au travail en particulier, une morbidité plus importante semble associée au stress chronique [12]. Par ailleurs, dans les années à venir, avec l'allongement de la carrière professionnelle, il sera nécessaire de rester attentif aux effets éventuels liés au stress chronique. Cela étant, encore faut-il disposer d'outils adéquats de dépistage, voire de surveillance, d'indicateurs infracliniques.

On parle de « stress aigu » lorsque l'agent stressseur survient brusquement et provoque une réponse d'adaptation rapide et brève : dans un bureau calme, sursauter au claquement d'une porte en est un exemple trivial. Pour le psychologue cognitiviste, le « claquement de porte » est un *stimulus* « prosexigène » (qui éveille l'attention) qui va déclencher une réaction d'orientation (RO) immédiate : tourner la tête en direction de la source du bruit. Cette RO s'accompagne d'une focalisation de l'activité sensorielle (ici, visuelle et auditive), puis d'une immobilisation transitoire du corps afin de minimiser toute stimulation « parasite » de celle vers laquelle l'organisme s'oriente [13]. Pour le physiologiste, la phase d'alarme du SGA de Selye est dé-

clenchée : l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) (*figure 1*) est activé, la fréquence cardiaque s'élève brutalement, la tension musculaire augmente... Si l'environnement redevient calme, la RO et le SGA cessent. Ainsi, un stressseur aigu a provoqué une réponse de stress aiguë.

À l'inverse, on parle de « stress chronique » lorsque l'exposition à l'agent stressseur persiste et/ou se répète fréquemment. Un consensus existe dans la littérature scientifique selon lequel le stress aigu participe à une réaction adaptative de l'organisme face à une menace réelle ou anticipée. Dans la phase d'alarme du SGA, les neurotransmetteurs (catécholamines, sérotonine) et les peptides (corticolibérine, arginine-vasopressine) ont un déclenchement très rapide (quelques secondes), alors que la libération des hormones glucocorticoïdes est plus tardive (minimum 20 à 30 minutes), leurs actions perdurent aussi plus longtemps (plusieurs heures) [4]. Dans la phase de résistance, l'état de stress peut se chroniciser. Dans une méta-analyse de plus de 300 articles empiriques, Segerstrom et Miller [14] décrivent la relation entre stress psychologique et paramètres immunitaires en adoptant la taxonomie d'Elliot et Eisdorfer [15]. Cette classification distingue cinq catégories de stressseurs :

- **les stressseurs aigus** limités dans le temps (5 - 100 min) sont typiquement des situations de laboratoire où le protocole expérimental repose sur des opérations d'arithmétique mentale imposées, des scénarios de prise de parole en public... ;
- **les stressseurs naturels brefs** sont constitués par exemple par le fait de devoir passer un examen académique, un entretien d'embauche... ;
- **les séquences d'événements stressants** peuvent être par exemple la

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

perte d'un proche, une catastrophe naturelle majeure vécue... ;

- **les stressseurs chroniques** sont des événements qui envahissent la vie de l'individu au point de le contraindre à restructurer son identité ou son rôle social (chômage de longue durée, maladie chronique, exil politique et/ou conflit armé, prise en charge d'un proche lourdement handicapé...). La particularité de ces stressseurs est leur « stabilité » et le fait que l'individu n'a aucune information sur la durée de l'exposition, et ignore même si elle cessera un jour ;

- **les stressseurs distants** se manifestent par des traumatismes (re) surgissant tardivement (plusieurs mois ou années après l'exposition) en raison des séquelles cognitives et émotionnelles persistantes (abus sexuel durant l'enfance, viol, prisonnier de guerre...), aussi appelé stress post-traumatique (apparu dans la nomenclature DSM III en 1980)[16].

Même si cette taxonomie est discutable, elle a le mérite d'exister. Il est également constaté que si les deux premières catégories résultent en une réponse adaptative, ce n'est pas le cas des suivantes qui, elles, sont délétères.

Une autre conceptualisation du stress fait appel à « l'allostase » ou « stabilité à travers le changement », terme introduit par Sterling et Eyer en 1988 [17]. C'est le processus par lequel un organisme maintient sa stabilité physiologique en modifiant ses paramètres internes pour qu'ils s'accordent aux demandes environnementales. Dans le modèle classique de l'homéostasie [11, 18], la santé est définie comme un état dynamique dans lequel tous les paramètres physiologiques opèrent dans une « fourchette » de valeurs normales (sans interven-

tion pharmacologique). L'allostase, quant à elle, définit la santé comme un état ré pondant (« *a state of responsiveness* ») avec des fluctuations anticipées et optimales à des fins d'adaptation [19]. Le modèle allostatique accentue l'aspect dynamique en admettant que, dans un but adaptatif, les paramètres physiologiques peuvent fluctuer (temporairement) au-delà des valeurs normales. On parle de charge allostatique (CA) lorsqu'il y a répétition de réponses allostatiques telles que celles activées lors de situations stressantes [20]. Les taux de glucocorticoïdes et de cytokines (immunomédiateurs) constituent les biomarqueurs primaires de la CA. Les biomarqueurs secondaires sont métaboliques (insuline, glucose, cholestérol...), cardiovasculaires (pression artérielle...) et immunitaires (fibrinogène, protéine C-réactive...). Lorsque ces paramètres dépassent les seuils infra-cliniques, l'étape finale de la CA est la surcharge allostatique aux conséquences délétères (correspondant à la phase d'épuisement du SGA de Selye).

PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE ET STRESS CHRONIQUE

Parler de stress chronique, et donc de ses effets sur la santé, nécessite de connaître les apports fondamentaux d'une discipline récente, introduite en 1981 par R. Ader [21] : la « psychoneuroimmunologie » (PNI), relevant de ce que les anglo-saxons appellent « *Behavioral Medicine* ». La PNI a fourni les principales bases scientifiques et expérimentales à ce l'on qualifiait jadis de symptômes « psychosomatiques ». Les contributions majeures de la PNI ont été :

- de démontrer l'existence d'inte-

ractions étroites entre les systèmes nerveux (central et périphérique) et le système immunitaire,

- de souligner le rôle de l'apprentissage dans l'immunomodulation que peut subir l'organisme, et notamment en présence de stressseurs.

Selon Ader [22], les expériences les plus anciennes sur les relations entre cerveau et système immunitaire remontent au début du XX^e siècle [23]. Dans les années 70, les premières études modernes sur les relations apprentissage-immunité sont publiées. L'expérience princeps porte sur l'immunosuppression par conditionnement comportemental [24] chez le rat. Historiquement, Garcia et al. [25] observent que des rats développent une aversion conditionnée à la saccharine s'ils sont exposés après ingestion de l'eau saccharinée à des rayons gamma (lesquels provoquent d'importants troubles gastriques) et ce, en un seul essai. Cette observation est à l'origine de l'hypothèse d'Ader et Cohen : une immunosuppression peut également être conditionnée comportementalement. Dans leur expérience, les auteurs ont associé de la saccharine (Saach) mélangée à l'eau de boisson chez des rats suivie d'une seule injection intrapéritonéale de cyclophosphamide (CY) pour le groupe expérimental et de solution physiologique (NaCl) pour le groupe contrôle. Trois jours après, tous les animaux reçoivent par injection un antigène, seul le groupe Saach + CY (groupe expérimental) ne présente pas d'anticorps spécifique à l'antigène reçu à l'inverse du groupe contrôle Saach + NaCl. Le groupe expérimental a non seulement développé une aversion conditionnée à la Saach (réduction de la consommation d'eau aromatisée), mais voit son taux de morbidité (voire de mortalité) corrélée po-

sitivement avec le volume de Saach originellement consommée, et ce jusqu'à deux mois après l'**unique** injection de CY. Ces résultats [21] ont été confirmés par de nombreuses autres études.

Deux conclusions majeures peuvent être tirées de ces observations :

- d'un point de vue théorique, ces résultats remettent en cause un principe fondateur du conditionnement pavlovien ou classique : l'apprentissage par répétition. Dans le cas présent, **l'exposition unique à un stresser physiologique a conduit à chroniciser un comportement d'évitement** ;

- ce n'est pas uniquement la réponse comportementale qui a été conditionnée (ne plus boire d'eau sucrée), mais également l'altération des défenses immunitaires induites par l'agent immunosuppresseur. **L'exposition unique à un stresser cellulaire a aussi conduit à chroniciser la dégradation d'une immunocompétence, c'est-à-dire à pérenniser une immunodépression.** Cette expérience est remarquable non seulement par le caractère unique de l'exposition mais aussi par l'immunosuppression induite et maintenue par l'absorption d'eau sucrée seule. Autrement dit un comportement conditionné en un seul essai peut induire des déficits immunitaires sévères et persistants, avec pour conséquence une moindre résistance aux agents pathogènes.

Chez l'homme, la première étude de conditionnement comportemental de l'immunosuppression est relativement récente [26]. Dans cette étude, l'agent immunosuppresseur est la cyclosporine A (CsA, substance utilisée dans la prévention des rejets des allogreffes). La CsA affecte les lymphocytes T en réduisant sélectivement leurs sécrétions de 2 cytokines : l'in-

terleukine-2 (IL-2) et l'interféron- γ (IFN- γ). L'étude porte sur des volontaires humains sains (34 hommes, $26,7 \pm 4,2$ ans) sur une durée de 2 semaines. Durant les 3 premiers jours (j 1 - j 3), le groupe expérimental (n = 18) reçoit 1 dose de CsA sous forme de gélules ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) toutes les 12 heures associées à du lait aromatisé de couleur verte (150 mL). Cinq jours plus tard (j 8), les sujets sont « réexposés » à la boisson mais avec des gélules *placebo*, jusqu'au jour 10. Le groupe contrôle (n = 16) est « traité » selon un protocole temporel similaire, mais n'ingère que des gélules *placebo*. Tous les sujets sont informés que l'administration éventuelle de la CsA se fera dans la semaine 1 ou 2 sans plus de précision. Un bilan sanguin est réalisé le premier jour avant le début de l'expérimentation et les jours 3 et 10 afin de déterminer les paramètres immunologiques. Les résultats montrent que le groupe expérimental présente, par rapport au groupe contrôle, une réduction significative de l'expression d'IL 2 et d'IFN- γ durant la période de conditionnement. Plus important, la « réexposition » à la boisson seule produit chez le groupe expérimental les mêmes altérations immunitaires et ce, en l'absence de toute trace résiduelle de CsA dans le sang. Par ailleurs, le conditionnement ne porte pas uniquement sur les cytokines (IL-2 et IFN- γ) mais également sur la production de certains lymphocytes T (CD3⁺ et CD4⁺) dont la population est réduite.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Un chercheur de cette équipe a également montré [27, 28] que ce modèle de conditionnement, au moins chez les rongeurs, permettait d'augmenter la survie suite à des allogreffes cardiaques avec une substantielle économie pharma-

cologique, la boisson aromatisée mimant l'action de l'immunodépresseur et donc son effet antirejet. À noter que dans leur expérimentation sur l'Homme, les auteurs obtiennent un conditionnement de l'activité immunitaire de manière classique (c'est-à-dire par répétition), et non pas en un seul essai comme décrit dans les expériences de Ader et Cohen [24] chez l'animal. Mais dans ces dernières, le CY produisait des effets nociceptifs induisant l'aversion, ce qui n'est pas le cas dans l'expérience sur l'Homme.

IMPLICATIONS EN RECHERCHE EXPÉRIMENTALE

Les implications théoriques de ce type d'études ont stimulé la recherche en PNI. En effet, pour expliquer l'interaction entre comportements et défenses immunitaires, il est nécessaire de poser l'hypothèse selon laquelle les systèmes physiologiques concernés communiquent entre eux. De nombreux travaux ont démontré le rôle crucial joué par les cytokines, tant au niveau du système nerveux périphérique qu'au niveau central (revue dans [29]).

Par la suite, le modèle psychobiologique des réactions de stress a été complété. Le concept de stress a également changé de statut : de pathophysiologique (en général), il devient une réaction adaptative anticipée afin de promouvoir la récupération de l'organisme [3], d'où l'implication du système immunitaire. Mais au-delà du réseau de communication bidirectionnelle entre système nerveux et système immunitaire qu'autorisent les cytokines, c'est vers un système global d'intégration des apprentissages d'adaptation que s'orientent les recherches en PNI [30].

De plus chez l'homme, ces recherches ont également contribué à souligner la modulation que des

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

facteurs individuels (ex. la personnalité) pouvaient avoir sur la réponse au stress psychologique [31]. De fait, si on peut démontrer une relation entre agents stressseurs « objectifs » et immunité, les résultats sont contradictoires entre « stress perçu » et réponses physiologiques. L'étude de Tomaka et al., en 1997 [32], constitue l'une des premières et rares expérimentations où la variable « stress perçu » est manipulée. Selon les théories sur l'évaluation cognitive du stress et des émotions (revue dans [33]), l'évaluation subjective précède les réponses physiologiques, à l'inverse des théories « périphéralistes » (Théorie de James-Lange) qui postulent que « l'éveil » physiologique produit par un *stimulus* induit l'expérience d'une émotion spécifique¹. Dans les expériences de Tomaka, les résultats montrent que, selon les instructions données aux sujets pour faire face à une situation expérimentale stressante (opérations d'arithmétique mentale à haute voix, seules ou en association à une tâche physique selon les protocoles), on observe des résultats qui corroborent tantôt l'une, tantôt l'autre des théories [32]. Si les instructions données aux participants privilégient l'importance de l'exactitude des réponses parce qu'elle va donner lieu à une notation individuelle, c'est l'évaluation cognitive (mesurée par questionnaire avant la réalisation de la tâche) qui prévaut sur l'activation physiologique (pression artérielle et fréquence cardiaque enregistrée en continu). Si, au contraire, les instructions données aux participants soulignent le défi à relever et le souci de faire au mieux, c'est l'activation physiologique qui va prévaloir sur l'évaluation cognitive de l'effort demandé.

1. Une version moderne de cette théorie est celle des marqueurs somatiques de Damasio [34] qui postule que durant un processus décisionnel, l'organisme est influencé par la perception de son état somatique contemporain et que ces perceptions sont mémorisées en association à la décision (bonne ou mauvaise) qui est sélectionnée.

IMPLICATIONS EN RECHERCHE SUR LE TERRAIN

Kiecolt-Glaser et al. [35] ont mesuré les variations de l'activité du système immunitaire chez 75 étudiants (dont 26 étudiantes) en première année de médecine avant et pendant les examens de fin d'année. Ils observent une diminution de l'activité des cellules NK (les *Natural Killer cells* sont des lymphocytes de l'immunité innée non T et non B) durant les examens par rapport aux niveaux de base mesurés 1 mois avant. En 1987, l'équipe de Kiecolt-Glaser observe une réduction des lymphocytes T (immunité acquise) chez 34 parents-soignants de proches atteints de maladie d'Alzheimer, comparativement à une population contrôle de même effectif [36]. Dans une autre étude concernant le personnel hospitalier [37], une population de 60 infirmières remplit des questionnaires de stress perçu (*Nurse stress index* [38]) et de santé mentale *Symptom Checklist-90-R* (SCL-90-R [39]). Deux échantillons sont constitués : les personnes (32) déclarant un haut niveau de stress et un « score psychopathologique » élevé et celles (28) déclarant un faible niveau de stress et un « score psychopathologique » faible. Dans le groupe haut niveau de stress, on observe une augmentation significative des lymphocytes T et une diminution des cellules NK par rapport au groupe bas niveau de stress. Les auteurs font l'hypothèse qu'en présence de stress chronique dans l'activité, des mécanismes psychologiques distincts sont associés à des dérégulations immunitaires spécifiques. Dans une méta-analyse bibliométrique de 2004, Segerstrom et Miller [14] interrogent deux grandes bases de données scientifiques (MEDLINE et PsycINFO) avec l'équation de recherche

[« stress, tracas ET événements de vie » ET « immune »] sur la période 1960-2001. Ils obtiennent 300 articles qu'ils trient selon la taxonomie de stressseurs d'Elliot et Eisdorfer [15] : aigu, naturel bref, événement de vie, chronique et distant. L'analyse bibliométrique indique des altérations immunitaires différentielles selon le type de stressseur considéré (synthèse tableau I).

Une forme de stress dont il n'a pas encore été question ici est l'état de stress chronique « passif ». Deux études [40, 41] ont examiné l'impact psychopathologique et immunitaire chez des populations résidant près d'une centrale nucléaire. Dans l'étude de Baum et al. [40], 38 personnes habitant près de la centrale de Three Mile Island [TMI], où un grave accident nucléaire s'est produit en 1979, sont comparées à un groupe (n = 32) résidant près d'une centrale nucléaire sans accident, à un groupe (n = 24) proche d'une centrale thermique et à des résidents (n = 27) vivant « hors-centrale ». Les outils de comparaison sont les questionnaires SCL-90-R et BDI (*Beck Depression Inventory*) [42], des tests de performances cognitives, le dosage des catécholamines, le titrage des lymphocytes B et T, des cellules NK... Les principaux résultats montrent des symptômes de stress plus élevés, ainsi qu'un taux de catécholamines supérieur chez les habitants TMI par rapport aux autres groupes, et ce, plus d'un an après l'accident [40]. Six ans plus tard, dans un sous-échantillon TMI (n = 12), on observe que les paramètres de l'immunité adaptative et innée sont diminués par rapport à un groupe contrôle [41]. En 2007, Cohen et al. montrent pour la première fois qu'une récupération immunitaire est possible lorsque le stressseur chronique cesse

↓ Tableau I

➤ PRINCIPALES VARIATIONS OBSERVÉES DE L'ACTIVITÉ IMMUNITAIRE SELON LE TYPE DE STRESSEUR (D'APRÈS SEGERSTROM ET MILLER [14]).

Stresseur	Aigu	Naturel bref	Événement de vie	Chronique	Distant
Immunité innée	↑ (IL-6, NK, IgA)	↓ (NK)	↓ (cas : décès conjoint)	↓	?
Immunité acquise	↓ (IFN γ)	↓ (Lymphocytes T)	↑ (cas : catastrophe naturelle)	↓	?

Légende : ↑ augmentation, ↓ diminution, ? résultats non stabilisés.
 IFN γ = interféron, IL6 = interleukine6, NK = natural killer cells, IgA= immunoglobulines A

[43]. Ils ont étudié 100 chômeurs (48 hommes et 52 femmes ; 29-45 ans \pm 4,62, période de chômage allant de 2 à 19 mois) et 100 autres personnes ayant un travail stable (groupes contrôles appariés selon l'effectif, le genre, le niveau socio-professionnel...) durant quatre mois. Une prise de sang mensuelle était réalisée afin de doser le taux de cellules NK cytotoxiques. Les auteurs observent une activité NK significativement inférieure chez les chômeurs comparés aux employés (pas d'effet de genre). Pour les personnes retrouvant un emploi, une « récupération » immunitaire de 44 à 72 % est observée par rapport aux valeurs des groupes contrôles. Plus récemment, en 2012, Boscolo et al. [44] ont étudié les conditions de travail et leurs effets sur le système immunitaire de 134 travailleurs exerçant dans 5 branches d'activités différentes. À l'aide des échelles STAI 1 et 2 (*State-Trait-Anxiety Inventory*) [45], l'échelle STAI 1 concernant l'anxiété transitoire, STAI 2 l'anxiété en temps que trait de personnalité, du questionnaire de Karasek [46] relatif au contenu du travail, puis d'une prise de sang (pour les dosages immunitaires), les auteurs observent que :

- les travailleurs du secteur industriel et du bâtiment qui déclarent un travail à astreinte forte présentent le niveau d'activité NK le plus bas,

- les employés de bureau, avec une exigence de travail faible, et les artisans avec un niveau d'anxiété bas et une latitude de décision élevée montrent une activité NK supérieure aux précédents,
- les administratifs hospitaliers présentent, quant à eux, un profil NK intermédiaire.

Les auteurs en concluent que le type d'emploi, en relation avec le niveau de stress au travail, affecte l'activité des cellules NK circulantes. Ils préconisent la surveillance biologique de l'activité NK chez « les sujets à risques » [44].

En conclusion, les réponses de stress, lorsqu'elles sont déclenchées, sont le produit de systèmes intégrés (psycho-neuro-hormonaux et immunitaires) qui communiquent entre eux *via* les cytokines. Un apprentissage réalisé par l'un peut impacter l'autre (ex. conditionnement d'une réponse immunitaire). Dans certaines conditions extrêmes, des conséquences délétères peuvent se chroniciser après cessation de l'exposition à l'agent stresseur qu'il soit physique ou psychologique. Dans le monde du travail, la nature de l'activité, voire son absence (période de chômage), peut affecter l'immunocompétence de l'individu. Un stresseur psychosocial semble donc capable d'activer de manière différentielle puis de déprimer à long

terme les défenses immunitaires. Ces résultats importants reposent néanmoins sur des mesures physiologiques invasives et ponctuelles.

CORTISOL CAPILLAIRE : NOUVEL INDICATEUR BIOLOGIQUE DE STRESS CHRONIQUE

Dans la plupart des études sur le stress, y compris chronique, seuls étaient disponibles jusqu'à présent des indicateurs discrets et ponctuels pour quantifier l'intensité des effets et extrapoler leur durée. Le très classique dosage plasmatique du cortisol pour mesurer l'activité de l'axe HHS (*figure 1*), du fait de son prélèvement par ponction veineuse, peut être discutable dans un protocole d'étude sur le stress. Il devient rédhitoire en situation réelle hors laboratoire. Les avancées technologiques en matière de dosage permettent aujourd'hui d'utiliser des échantillons salivaires comme substituts acceptables quels que soient les contextes de recueil (laboratoire, vie quotidienne). Il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'une quantification instantanée, qu'il faut répéter dans le temps et en tenant compte du rythme nyctéméral de sécrétion propre au cortisol (revue dans [47]) pour pouvoir l'interpréter.

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

ter. Toutefois, si l'on modifie la méthode de recueil en choisissant un médium plus adéquat, il devient possible de contourner l'aspect instantané de la quantification. C'est à la toxicologie que l'on doit les principaux apports analytiques dans le domaine des dosages capillaires (cheveux, poils).

Le cheveu a une croissance moyenne d'un centimètre par mois chez l'Homme. Il a la propriété par ailleurs de stocker nombre de molécules de par son implantation. Il s'agit donc d'un médium aux propriétés temporelles intéressantes : il constitue une fenêtre de détection plus longue (3 cm = 3 mois, 6 cm = 6 mois...) que le prélèvement sanguin ou plasmatique ponctuel. Par ailleurs, la conservation de son intégrité est remarquable : des métaux lourds (plomb, mercure...) sont détectables plusieurs siècles après la croissance initiale du cheveu.

Pour les substances organiques, la première extraction capillaire d'opioïdes chez des héroïnomanes a été réalisée en 1979 par Baumgartner et al. ([48] cité par [49]). À partir des années 2000, le dosage des glucocorticoides exogènes chez des sportifs est réalisé lors de contrôles anti-dopages. Le premier dosage de cortisol endogène capillaire (CeC) chez l'Homme date de 2004 [50].

En 2006, la première expérience [51] portant sur CeC et stress chronique est menée chez des macaques Rhésus. Il s'agit en fait d'une expérience invoquée², les chercheurs ont en effet profité du déménagement programmé de l'animalerie pour doser le CeC dans les poils de 20 singes adultes (de 8 à 22 ans, moyenne = 14,4) avant et après déménagement (14 semaines). En dépit de conditions d'habitat améliorées dans leur nouvelle animalerie, les animaux ont manifesté de nombreux troubles comportementaux suite au déménagement.

2. Dans une expérience invoquée, le chercheur n'est pas à l'origine de la variation de la ou des variables indépendantes, à l'opposé d'une expérience provoquée où c'est lui qui agit sur la ou les variables.

Par ailleurs, leurs taux de CeC étaient significativement plus élevés après qu'avant déplacement. Le retour aux niveaux de base de CeC a été observé 35 semaines après le changement de lieu. De plus, chez 16 animaux entraînés au préalable à des prélèvements salivaires, les auteurs ont observé un triplement du taux de cortisol salivaire 2 semaines après le déménagement comparé à la semaine précédant ce dernier. Par ailleurs, pour ces 16 macaques, CeC et cortisol salivaire étaient corrélés positivement de manière significative ($p < 0,001$). Ils en concluent que le CeC est un indicateur pertinent d'un état de stress chronique.

En 2009, Kirschbaum et al. [52] ont mesuré le CeC chez des femmes avant, pendant et après leur grossesse, ainsi que chez un groupe « contrôle » n'ayant pas encore eu d'enfants en prélevant des mèches de cheveux (4 segments de 3 cm) correspondant temporellement à une période rétrospective de 0-3, 3-6, 6-9 et 9-12 mois. La population étudiée était composée de 3 échantillons : mères de nouveaux-nés âgés de 2 à 4 jours ($n = 103$), mères de nourrissons de 3 à 9 mois ($n = 19$) et femmes nullipares ($n = 20$). Les auteurs observent un déclin monotone du CeC intersegments ($p < 0,0001$) plus marqué chez les nullipares. Dans le groupe de mères de nouveaux-nés, le taux maximum de CeC est atteint au troisième trimestre de la grossesse. De plus, pour le premier segment (0-3 mois), le taux de CeC des mères de nouveaux-nés est le double de celui du groupe contrôle (nullipares).

Dans une toute autre problématique, une équipe canadienne [53] a réussi à doser du CeC à partir de « cheveux archéologiques » recueillis sur 5 sites péruviens classés (datant de 550-1000 ap. J.-C. et

de 1470-1532 ap. J.-C.). Sur les dix individus dont le CeC a pu être analysés (longueur de cheveux : 9-27 cm), les anthropologues ont pu corrélérer le taux de cortisol avec les expériences individuelles ou collectives de stress vécues (décès par maladie, conflits tribaux), selon les sites et le moment du décès (CeC maximal dans le segment proximal, c'est-à-dire la partie la plus récente du cheveu).

L'une des premières études mettant en relation CeC et travail date de 2010 [54]. Les auteurs comparent le CeC de 61 chômeurs (31 hommes, 30 femmes) de longue durée (plus de 12 mois consécutifs) à celui recueilli chez 44 employés (28 hommes et 16 femmes) sur 3 segments (3 cm) de cheveux. Ils observent un taux de CeC supérieur dans la catégorie « chômeurs de longue durée ». Ce taux élevé de CeC serait le reflet du niveau de stress accompagnant cet « événement de vie » qu'est le chômage. En ce qui concerne le travail posté, des différences ont également été observées selon le type d'activités (nocturne ou diurne). Manenschijn et al., en 2011 [55], comparent 33 salariés nocturnes (SN) à 89 salariés diurnes (SD) : le CeC des SN est significativement plus élevé que celui des SD ($47,32 \text{ pg.mg}^{-1}$ vs $29,72 \text{ pg.mg}^{-1}$). De plus si l'on distingue les SN selon l'âge médian, les « jeunes » ont un CeC supérieur aux « anciens » ($48,53 \text{ pg.mg}^{-1}$ vs $26,42 \text{ pg.mg}^{-1}$). Les auteurs observent également que l'indice de masse corporelle (IMC) chez les « jeunes » SN est supérieur à celui des « jeunes » SD (IMC : $27,2$ vs $23,7$). Par ailleurs la corrélation est significativement positive entre CeC et IMC. Toutefois, il n'est pas exclu, ici, que des facteurs liés à la « pénibilité » du travail de nuit ou à la chronobiologie (rythmes sécrétoires du cortisol), voire un syndrome méta-

bolique chez les sujets en surpoids, interviennent également sur l'augmentation du CeC [55].

INTÉRÊTS POUR LA PRÉVENTION ET LA MÉDECINE DU TRAVAIL

De récentes revues [56, 57] confirment l'intérêt du CeC dans l'étude du stress chronique. Le CeC couvre en effet une période de sécrétion étendue (3 cm de cheveux ≈ 3 mois de sécrétion), le recueil du médium est non invasif et discret (10 mg/segment), il peut être stocké à température ambiante et sur une durée longue, transiter par voie postale, le facteur de confusion chronobiologique est minimisé (rythme nycthéral lissé), enfin le recueil est adapté aux exigences de terrain (perturbations minimales de l'activité).

Néanmoins, les avantages du CeC en tant que marqueur de stress chronique ne demeurent que si quelques précautions méthodologiques sont respectées. En effet :

- la pilosité varie selon le genre, le site de recueil (scalp, membres supérieurs ou inférieurs), l'âge (revue dans [58]) ;
- les rayonnements UV, certains produits cosmétiques contenant des glucocorticoïdes, la pollution... peuvent dégrader le CeC [59] ;
- concernant le mode de prélèvement, les ciseaux sont préférables au rasoir afin d'éviter une pollution locale avec d'autres sources ;
- les méthodes analytiques de dosage sont diverses (ELISA ou *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, RIA ou *Radio-ImmunoAssay*, HPLC-MS ou *High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*...) avec des performances, des spécificités et un rapport qualité/prix variables [49, 60] ;
- des biais potentiels existent : certains travaux [61] ont montré, *in vitro*, que le follicule capillaire dispose

de tout le matériel enzymatique nécessaire à la production locale de cortisol sans intervention de l'axe HHS, de même le *cold stress test* (épreuve au froid) provoque, *in vivo*, une production localisée de cortisol au niveau du membre ou segment corporel refroidi. Selon certains auteurs [58], cette production locale de cortisol présente un avantage en termes de sélection naturelle : l'action anti-inflammatoire est plus rapide, donc plus efficace, que celle du cortisol libéré plus tardivement dans la circulation sanguine. Mais cette possibilité de sécrétion locale semble être limitée aux stressés physiques, voire thermiques, de plus elle est transitoire [62]. Toutefois, il s'agit de garder à l'esprit ce type de biais, notamment pour les salariés travaillant au froid ou ceux dont certaines manipulations sont susceptibles de créer des chocs thermiques locaux. Enfin, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de tout apport de cortisol exogène (corticothérapie...).

SADAM : NOUVEL INDICATEUR BIOMÉCANIQUE DE STRESS CHRONIQUE

Le syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur (SADAM) a été décrit pour la première fois par James B. Costen en 1934 [63] dans une étude clinique de onze cas. Actuellement, de nombreux synonymes du SADAM existent : dysfonction crano-mandibulaire (DCM), troubles ou désordres temporo-mandibulaires (TMD ou DTM), syndrome de Costen... Dans les pays anglophones, le terme le plus usité est « *temporomandibular disorders* » (TMD). Le SADAM est un ensemble de troubles douloureux et non douloureux dus à une dys-

fonction structurelle, biochimique ou « psychique » de la musculature masticatrice et/ou de l'articulation temporomandibulaire. Très longtemps cantonnée à un trouble biomécanique « purement » articulaire, son étiologie a évolué pour inclure de potentiels facteurs « psychiques ». Sa symptomatologie est très variée. En premier lieu c'est la sphère bucco-pharyngée qui est concernée :

- douleurs mandibulaires : articulaires, limitation d'ouverture buccale, bruits articulaires, blocages...
- douleurs buccales : dentaires, gingivales, inaptitude au port de prothèses,
- douleurs pharyngées, voire troubles vocaux,
- douleurs faciales et oculaires.

Mais d'autres symptômes peuvent être présents :

- migraine : douleurs temporales, pariétales, frontales ou occipitales,
- gênes auriculaires : acouphènes, sensations d'oreilles bouchées,
- vertiges,
- douleurs cervicales,
- douleurs de l'épaule.

La première classification internationale du SADAM a été publiée en 1992 [64]. Sa version francophone validée est la classification CDR/DTM (critères diagnostiques de recherche des désordres temporo-mandibulaires [65]). Elle repose sur trois parties : la première comporte un questionnaire recueillant un grade de douleur chronique, une liste des incapacités de la mâchoire, les symptômes de dépression et autres symptômes non-spécifiques, des données démographiques et le statut socioéconomique. La deuxième consiste en un examen clinique détaillé, la troisième est résumée dans le [tableau II page suivante](#).

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

Cette classification est reprise au niveau européen dans les recommandations de l'EACD (*European Academy of Craniomandibular Disorders*) à l'usage des dentistes généralistes, avec un accent sur la prise en charge « cognitivo-comportementale et psychologique » [66].

À partir des années 70, un certain nombre de travaux a exploré plus particulièrement l'aspect psychosocial de ces désordres cranio-mandibulaires [67 à 71]. Les personnes se déclarant stressées présentent un risque accru d'occurrence et/ou de progression du SADAM, et leurs symptômes augmentent lors de situations jugées stressantes [72]. Parallèlement, certains auteurs [73] ont observé une élévation du cortisol salivaire significativement plus importante chez des sujets atteints du SADAM et soumis à un stress expérimental (*Trier Social Stress Test*) [74] par rapport à un groupe témoin soumis au même stress. Dans une étude de 2003 [75], un groupe d'hommes (n = 100) de 25 à 50 ans ayant combattu durant la guerre de Croatie (1990-1995) et présentant un stress post-traumatique (SPT) avéré a été comparé à un groupe de non-combattants (n = 100) indemnes de SPT. Chez les combattants SPT, 82 % présentaient au moins un symptôme subjectif de SADAM et

98 % au moins un signe clinique. Chez les non-combattants sans SPT, 24 % déclaraient au moins un symptôme subjectif et 52 % avaient au moins un signe clinique de SADAM. Pour les auteurs, ces observations confortaient l'hypothèse de Laskin [76] : l'hyperactivité musculaire chronique et récurrente endommage progressivement l'articulation qui, avec le temps, devient symptomatique. Une étude de 2004 [77] a examiné les liens entre alexithymie³ - dépression - SADAM et travail posté. Dans une société de radiodiffusion, 750 salariés en travail posté irrégulier ont été comparés à 750 autres en travail diurne régulier. Les résultats du questionnaire de santé et une analyse par régression logistique sur les variables étudiées montrent une association positive et significative entre alexithymie et symptômes SADAM non douloureux, une association négative et significative entre alexithymie et genre (les femmes étant plus expressives), mais pas d'association entre alexithymie ou troubles dépressifs et travail posté. Plus récemment, une étude japonaise [78] s'est penchée sur l'influence des conditions de travail sur l'incidence du SADAM. Dans une société de fabrication de composants électroniques, 1 969 salariés ont renseigné un questionnaire lors de la visite médicale annuelle. Le

3. *Alexithymie : difficultés à exprimer verbalement ses émotions et communément observées chez les patients présentant des symptômes psychosomatiques.*

questionnaire comportait 12 items (annexe 1) : 4 relatifs aux symptômes de SADAM sur des échelles de Likert, les 8 autres concernaient la durée quotidienne d'activité (travail informatique, conduite automobile, tâches à dextérité manuelle fine, tâches physiques lourdes, réunions, trajet domicile-travail, temps à domicile, heures de sommeil). Sur la base d'un score médian total de 5 obtenu en réponses aux items 1-4, deux groupes ont été constitués : les personnes avec un score ≤ 7 (« SADAM_{Faible} », n = 1 524) et celles ayant un score ≥ 8 (« SADAM_{Élevé} », n = 445). L'analyse statistique (par régression logistique) montre que le genre (féminin en l'occurrence) et le temps de travail sur ordinateur sont les variables significatives de l'occurrence de symptômes de SADAM : la durée de travail sur ordinateur est plus longue chez le groupe SADAM_{Élevé}. Par ailleurs chaque période de 2 heures additionnelles sur ordinateur augmente la morbidité d'un facteur de 2,23 (*odds ratio* (OR)). On peut s'interroger sur la fiabilité de n'utiliser que 4 items du questionnaire pour qualifier les 2 groupes à risques. En fait ces 4 items ont été extraits d'un questionnaire de diagnostic à 20 items préalablement administré à 2 360 patients en consultation d'otologie. La sensibilité, la spécificité et le taux de faux posi-

↓ Tableau II

➤ CLASSIFICATION CDR/DTM [64]. PARTIE III.

Axe I : Diagnostic des DTM (Axe somatique)

Groupe I : Désordres musculaires → caractérisation douleur myofaciale...

Groupe II : Déplacements du disque articulaire → caractérisation du bruit articulaire...

Groupe III : Recherche d'arthralgie, d'arthrite, d'arthrose

Axe II : Incapacités liées à la douleur et au statut psychosocial (Axe psychosocial)

Grade de douleurs chroniques

Scores aux échelles de dépression, anxiété, résilience et symptômes non-spécifiques

CDR/DTM Critères Diagnostiques de Recherche des Désordres Temporomandibulaires. Version francophone validée [65].

tifs étaient respectivement de 0,746, 0,811 et 0,189 [79]. Compte tenu de ces excellentes propriétés psychométriques, ces 4 items ont été retenus par l'équipe de Nishiyama, ce qui constitue une économie substantielle en temps de passation du questionnaire.

Les relations entre symptômes d'anxiété, de dépression et de SADAM ont également été examinées sur le long terme chez des postulants à l'admission universitaire [80]. Un échantillon de 153 étudiants (82 femmes et 71 hommes) de 16 à 31 ans (moyenne = 18,2 ± 2,6) suivaient des cours préparatoires d'admission à l'université entre août et novembre 2009. Les participants renseignaient un questionnaire de symptomatologie SADAM (annexe 2) issu des recommandations de l'EACD et l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression scale* [81]) à T1 (août 2009) et T2 (novembre 2009). Les résultats font apparaître une association symptômes SADAM et dépression de 16 % à T1 et de 26 % à T2 (significatif à $p = 0,001$). Par ailleurs, le risque moyen de symptômes SADAM présents si anxiété déclarée est de 5,6 (OR), avec un intervalle de confiance à 95 % de 2,6 à 12,0 au moment T1. Cet OR passe à 2,6, avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,3 à 5,2 au moment T2. Pour les auteurs, la présence de symptômes du SADAM reflète l'état de stress chronique ressenti par les sujets et majoré en cas d'anxiété déclarée.

L'ensemble de ces résultats souligne ainsi l'évolution de l'étiologie du SADAM : d'une origine purement biomécanique au départ elle a, au fil des observations, intégré l'influence des facteurs de risque psychosociaux. Cependant, aucune étude n'a été publiée en France à ce jour sur les relations entre stress au travail et SADAM, de même qu'entre stress au travail et CeC.

CONCLUSION

Suite à ces descriptions de marqueurs biologiques et biomécaniques, quel usage peut-il en être fait tant d'un point de vue pratique qu'en termes de recherche ?

Le concept de « marqueur biologique/biomécanique du stress » constitue un raccourci épistémologique et langagier sur le plan scientifique. La production de cortisol (par exemple) n'est qu'un indicateur (parmi d'autres) de l'activité de l'axe HHS. De même, la fréquence cardiaque n'est qu'un indicateur (parmi d'autres) de l'activité du système cardio-vasculaire... La seule dérégulation de ces activités ne suffit pas à caractériser un état de stress aigu ou chronique. Le stress étant un concept psychobiologique, il n'en existe donc pas de « marqueur biologique ». Ces précautions intellectuelles prises, il est quand même possible d'exploiter les indicateurs de ces dérégulations physiologiques dans le contexte de la prévention du stress chronique au travail, pour peu que ceux-ci soient accompagnés et croisés avec d'autres données (psychosociales, cliniques...). Des « marqueurs » tel le cortisol endogène capillaire peuvent renseigner sur la durée de l'exposition à un ou plusieurs stressseurs, car celui-ci intègre le *continuum* d'exposition. Cet indicateur, malgré la simplicité de son recueil, nécessite toutefois une « logistique analytique » souvent hors de portée du préventeur de terrain ou du médecin du travail. Le diagnostic et le suivi de symptômes du SADAM quant à eux, qu'ils soient complets par l'utilisation de la classification CDR/DTM ou plus « légers » par l'usage de questionnaires simplifiés mais validés, constitueraient à ce jour une option d'investigation opérationnelle en entreprise, lors

de la visite médicale notamment. Toutefois, il apparaît encore nécessaire de poursuivre des travaux de recherche pour appuyer la pertinence, en santé au travail, de ces indicateurs de stress chronique. Ainsi à un niveau plus ambitieux, l'intégration du recueil de ces indicateurs biologiques et/ou biomécaniques au sein d'études épidémiologiques longitudinales pourrait être envisagée.

Remerciements à A. Aublet-Cuvelier (HT), L. Claudon (LPMT), I. Salmon (GS) et M. Favaro (GS) pour leur relecture constructive.

POINTS À RETENIR, BIBLIOGRAPHIE ET ANNEXES
EN PAGES SUIVANTES



Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

POINTS À RETENIR

- Les réponses de stress aiguës ont une valeur adaptative à l'inverse des réponses chroniques.
- La psychoneuroimmunologie a montré que les systèmes nerveux et immunitaire sont des composants intégrés disposant d'un mode de communication *via* les cytokines.
- L'exposition unique à un stressor peut conduire à chroniciser des réponses physiologiques et comportementales.
- L'apprentissage acquis par le système nerveux peut « se transférer » au système immunitaire.
- Dans le monde du travail, la nature de l'activité, voire son absence, peut affecter l'immunocompétence de l'individu.
- Les quantifications physiologiques classiques (cortisol salivaire, plasmatique...) du stress ne permettent pas d'explorer les expositions chroniques, car elles sont trop ponctuelles.
- Le dosage du cortisol endogène capillaire (CeC) permet, à partir d'un seul prélèvement de cheveux, de couvrir une période de sécrétion étendue (1 cm ≈ 1 mois, 3 cm ≈ 3 mois...).
- L'indicateur CeC présente une facilité de recueil et de stockage propice aux investigations de terrain.
- L'étiologie du SADAM (syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur) a évolué d'une origine purement biomécanique à l'intégration du rôle des facteurs de risques psychosociaux.
- Les personnes se déclarant chroniquement stressées présentent un risque accru d'occurrence et/ou de progression du SADAM.
- Il existe des questionnaires de dépistage de ce trouble biomécanique chronique utilisables en santé au travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | SELYE H - Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950 ; 1 (4667) : 1383-92.
- 2 | SELYE H - A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936 ; 138 (3479) : 32.
- 3 | MAIER SF, WATKINS LR - Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*. 1998 ; 105 (1) : 83-107.
- 4 | MOISAN MP, LE MOAL M - Le stress dans tous ses états. *Méd Sci*. 2012 ; 28 (6-7) : 612-17.
- 5 | LAZARUS RS, FOLKMAN S - Stress, appraisal and coping. New-York : Springer publishing company ; 1984 : 445 p.
- 6 | LABORIT H - Éloge de la fuite. Collection La vie selon... Paris : Édition Robert Laffont ; 1976 : 233 p.
- 7 | FREUDENBERGER HJ - Staff Burn-Out. *J Soc Issues*. 1974 ; 30 (1) : 159-65.
- 8 | HOSOKAWA M, TAJIRI S, UEHATA T - Karoshi: Approval of Cerebral and Cardiovascular Diseases as Occupational Disease and How to Prevent them. Tokyo: Rodo Keizaisha ; 1982 : 303 p. (in Japanese).
- 9 | KANAI A - "Karoshi (Work to Death)" in Japan. *J Bus Ethics*. 2009 ; 84 (2 Suppl) : 209-16.
- 10 | SELYE H - The evolution of the stress concept. *Am Sci*. 1973 ; 61 (6) : 692-99.
- 11 | CANNON WB - The Wisdom of the body. New York : Norton ; 1932 : 312 p.
- 12 | CHOUANIERE D, COHIDON C, EDEY GAMASSOU C, KITTEL F ET AL. - Expositions psychosociales et santé : état des connaissances et épidémiologiques. Assistance TP 13. *Doc Méd Trav*. 2011 ; 127 : 509-17.
- 13 | REUHLIN M - Psychologie. 4^e édition. Paris : Presses universitaires de France (PUF) ; 1981 : 676 p.
- 14 | SEGERSTROM SC, MILLER GE - Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004 ; 130 (4) : 601-30.
- 15 | ELLIOT GR, EISDORFER C (Eds) - Stress and human health: analysis and implications of research. A study by the Institute of Medicine, National Academy of Sciences. New-York : Springer Publishing ; 1982 : 372 p.
- 16 | DSM III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington : The American Psychiatric Association ; 1980 : 494 p.
- 17 | STERLING P, EYER J - Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J (Eds) - Handbook of life stress, cognition and health. Chichester J. Wiley ; 1988 : 629-49, 750 p.
- 18 | BERNARD CL - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Paris : J.B. Baillière et fils ; 1865 : 400 p.
- 19 | JUSTER RP, McEWEN BS, LUPIEN SJ - Allostatic load

- biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 ; 35 (1) : 2-16.
- 20 | **McEWEN BS, STELLAR E** - Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993 ; 153 (18) : 2093-101.
- 21 | **ADER R** - Psychoneuroimmunology. Orlando: Academic Press ; 1981 : 661 p.
- 22 | **ADER R** - Conditioned immunomodulation: Research needs and directions. *Brain Behav Immun.* 2003 ; 17 (Suppl. 1) : S51-57.
- 23 | **METAL'NIKOV S, CHORINE V** - Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Inst Pasteur.* 1926 ; 40 : 893-900.
- 24 | **ADER R, COHEN N** - Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med.* 1975 ; 37 (4) : 333-40.
- 25 | **GARCIA J, KIMELDORF DJ, KOELLING RA** - Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science.* 1955 ; 122 (3160) : 157-58.
- 26 | **GOEBEL MU, TREBST AE, STEINER J, XIE YF ET AL.** - Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J.* 2002 ; 16 (14) : 1869-73.
- 27 | **EXTON MS, VON AUER AK, BUSKE-KIRSCHBAUM A, STOCKHORST U ET AL.** - Pavlovian conditioning of immune function: animal investigation and the challenge of human application. *Behav Brain Res.* 2000 ; 110 (1-2) : 129-41.
- 28 | **EXTON MS, HERKLOTZ J, WESTERMANN J, SCHEDLOWSKI M** - Conditioning in the rat: an *in vivo* model to investigate the molecular mechanisms and clinical implications of brain-immune communication. *Immunol Rev.* 2001 ; 184 : 226-35.
- 29 | **CAVAILLON JM** - Les cytokines. Paris : Masson ; 1993 : 412 p.
- 30 | **ADER R, FELTEN DL, COHEN N (Eds)** - Psychoneuroimmunology. 2nd edition. New York : Academic Press ; 1991 : 1218 p.
- 31 | **THORNTON LM, ANDERSEN BL** - Psychoneuroimmunology examined: The role of subjective stress. *Cellscience.* 2006 ; 2 (4) : 66-91.
- 32 | **TOMAKA J, BLASCOVICH J, KIBLER J, ERNST JM** - Cognitive and physiological antecedents of threat and challenge appraisal. *J Pers Soc Psychol.* 1997 ; 73 (1) : 63-72.
- 33 | **LAZARUS RS** - Emotion and adaptation. New York : Oxford University Press ; 1991 : 557 p.
- 34 | **DAMASIO AR** - Descartes' Error: emotion, reason, and the human brain. New York : Grosset/ Putnam's Sons ; 1994 : 384 p.
- 35 | **KIECOLT-GLASER JK, GARNER W, SPEICHER C, PENN GM ET AL.** - Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med.* 1984 ; 46 (1) : 7-14.
- 36 | **KIECOLT-GLASER JK, GLASER R, SHUTTLEWORTH EC, DYER CS ET AL.** - Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom Med.* 1987 ; 49 (5) : 523-35.
- 37 | **DE GUCHT V, FISCHLER B, DEMANET C** - Immune dysfunction associated with chronic professional stress in nurses. *Psychiatry Res.* 1999 ; 85 (1) : 105-11.
- 38 | **HARRIS PE** - The Nurse Stress Index. *Work Stress.* 1989 ; 3 (4) : 335-46.
- 39 | **DEROGATIS LR** - SCL-90-R (revised). Version Administration, Scoring and Procedures. Manual 1. Baltimore: John Hopkins University School of Medicine ; 1977 : 105 p.
- 40 | **BAUM A, GATCHEL RJ, SCHAEFFER MA** - Emotional, behavioral, and physiological effects of chronic stress at Three Mile Island. *J Consult Clin Psychol.* 1983 ; 51 (4) : 565-72.
- 41 | **McKINNON W, WEISSE CS, REYNOLDS CP, BOWLES CA ET AL.** - Chronic stress, leukocyte subpopulations, and humoral response to latent viruses. *Health Psychol.* 1989 ; 8 (4) : 389-402.
- 42 | **BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J ET AL.** - An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 ; 4 : 561-71.
- 43 | **COHEN F, KEMENY ME, ZEGANS LS, JOHNSON P ET AL.** - Immune function declines with unemployment and recovers after stressor termination. *Psychosom Med.* 2007 ; 69 (3) : 225-34.
- 44 | **BOSCOLO P, FORCELLA L, REALE M, VIANALE G ET AL.** - Job strain in different types of employment affects the immune response. *Work.* 2012 ; 41 (Suppl 1) : 2950-54.
- 45 | **SPIELBERGER CD** - State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography. 2nd edition. Palo Alto : Consulting Psychologists Press ; 1989 : 115 p.
- 46 | **KARASEK R, BRISSON C, KAWAKAMI N, HOUTMAN I ET AL.** - The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol.* 1998 ; 3 (4) : 322-55.
- 47 | **BRANDENBERGER G** - Les épisodes sécrétoires spontanés du cortisol au cours du nyctémère et leurs interactions avec les épisodes provoqués par des contraintes environnementales. Strasbourg : Thèse de Doctorat d'Etat ès Science. Université L. Pasteur-Strasbourg I, UER des Sciences de la Vie et de la Terre. 1983 : 148 p.
- 48 | **BAUMGARTNER AM, JONES PF, BAUMGARTNER W, BLACK CT** - Radioimmunoassay of hair for determining opiate-abuse histories. *J Nucl Med.* 1979 ; 20 (7) : 748-52.
- 49 | **PRAGST F, BALIKOVA MA** - State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin Chim Acta.* 2006 ; 370 (1-2) : 17-49.
- 50 | **RAUL JS, CIRIMELE V, LUDES B, KINTZ P** - Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clin Biochem.* 2004 ; 37 (12) : 1105-11.
- 51 | **DAVENPORT MD, TIEFENBACHER S, LUTZ CK, NOVAK MA ET AL.** - Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen Comp Endocrinol.* 2006 ; 147 (3) : 255-61.
- 52 | **KIRSCHBAUM C, TIETZE A, SKOLUDA N, DETTENBORN L** - Hair as a retrospective calendar of cortisol production - Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 ; 34 (1) : 32-37.
- 53 | **WEBB E, THOMSON S, NELSON A, WHITE C ET AL.** - Assessing individual systemic stress through cortisol analysis of archaeological hair. *J Archaeol Sci.* 2010 ; 37 (4) : 807-12.

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

- 54 | **DETTENBORN L, TIETZE A, BRUCKNER F, KIRSCHBAUM C** - Higher cortisol content in hair among long-term unemployed individuals compared to controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 ; 35 (9) : 1404-09.
- 55 | **MANENSCHIJN L, VAN KRUYBERGEN RG, DE JONG FH, KOPER JW ET AL.** - Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 ; 96 (11) : E1862-65.
- 56 | **MEYER JS, NOVAK MA** - Minireview: Hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology*. 2012 ; 153 (9) : 4120-27.
- 57 | **STALDER T, KIRSCHBAUM C** - Analysis of cortisol in hair. State of the art and future directions. *Brain Behav Immun*. 2012 ; 26 (7) : 1019-29.
- 58 | **SHARPLEY CF, KAUTER KG, McFARLANE JR** - Hair cortisol concentration differs across site and person: localisation and consistency of responses to a brief pain stressor. *Physiol Res*. 2010 ; 59 (6) : 979-83.
- 59 | **WENNIG R** - Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci Int*. 2000 ; 107 (1-3) : 5-12.
- 60 | **GOW R, THOMSON S, RIEDER M, VAN UUM S ET AL.** - An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Sci Int*. 2010 ; 196 (1-3) : 32-37.
- 61 | **ITO N, ITO T, KROMMINGA A, BETTERMANN A ET AL.** - Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J*. 2005 ; 19 (10) : 1332-34.
- 62 | **SHARPLEY CF, KAUTER KG, McFARLANE JR** - An initial exploration of *in vivo* hair cortisol responses to a brief pain stressor: latency, localization and independence effects. *Physiol Res*. 2009 ; 58 (5) : 757-61.
- 63 | **COSTEN JB** - A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1934 ; 43 (1) : 1-15.
- 64 | **DWORKIN SF, LeRESCHÉ L** - Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992 ; 6 (4) : 301-55.
- 65 | **GOULET JP** - Critères Diagnostiques de Recherche des Désordres Temporomandibulaires CDR/DTM. Université de Laval (Québec), 2002 (www.rdc-tmdinternational.org/TMDAssessmentDiagnosis/RDC-TMD/Translations/French.aspx).
- 66 | **DE BOEVER JA, NILNER M, ORTHLIEB JD, STEENKS MH ET AL.** - Recommendations by the EACD for examination, diagnosis, and management of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain by the general dental practitioner. *J Orofac Pain*. 2008 ; 22 (3) : 268-78.
- 67 | **RUGH JD, SOLBERG WK** - Psychological implications in temporomandibular pain and dysfunction. In: Zarb GA, Carlsson GE - Temporomandibular joint function and dysfunction. Paris : J. Prêlat ; 1979 : 239-68, 467 p.
- 68 | **FEARON CG, SERWATKA WJ** - Stress: a common denominator for nonorganic TMJ pain-dysfunction. *J Prosthet Dent*. 1983 ; 49 (6) : 805-08.
- 69 | **GRZESIAK RC** - Psychologic considerations in temporomandibular dysfunction. A biopsychosocial view of symptom formation. *Dent Clin North Am*. 1991 ; 35 (1) : 209-26.
- 70 | **VANDERAS AP** - Relationship between craniomandibular dysfunction and malocclusion in white children with and without unpleasant life events. *J Oral Rehabil*. 1994 ; 21 (2) : 177-83.
- 71 | **WEXLER GB, STEED PA** - Psychological factors and temporomandibular outcomes. *Cranio*. 1998 ; 16 (2) : 72-77.
- 72 | **SUVINEN TI, HANES KR, GERSCHMAN JA, READE PC** - Psychophysical subtypes of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 1997 ; 11 (3) : 200-05.
- 73 | **JONES DA, ROLLMAN GB, BROOKE RI** - The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain*. 1997 ; 72 (1-2) : 171-82.
- 74 | **KIRSCHBAUM C, PIRKE KM, HELLHAMMER DH** - The 'Trier Social Stress Test'. A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993 ; 28 (1-2) : 76-81.
- 75 | **UHAC I, KOVAC Z, VALENTIĆ-PERUZOVIĆ M, JURETIĆ M ET AL.** - The influence of war stress on the prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2003 ; 30 (2) : 211-17.
- 76 | **LASKIN DM** - Etiology of the pain-dysfunction syndrom. *J Am Dent Assoc*. 1969 ; 79 (1) : 147-53.
- 77 | **AHLBERG J, NIKKILÄ H, KÖNÖNEN M, PARTINEN M ET AL.** - Associations of perceived pain and painless TMD-related symptoms with alexithymia and depressive mood in media personnel with or without irregular shift work. *Acta Odontol Scand*. 2004 ; 62 (3) : 119-23.
- 78 | **NISHIYAMA A, KINO K, SUGISAKI M, TSUKAGOSHI K ET AL.** - A survey of influence of work environment on temporomandibular disorders-related symptoms in Japan. *Head Face Med*. 2012 ; 8 : 24.
- 79 | **SUGISAKI M, KURUMA R, KINO K, SHIBUYA T ET AL.** - Selection of question items for screening patients with temporomandibular disorders and estimation of their validity [in Japanese]. *J Jpn Soc TMI*. 2007 ; 19 : 177-84.
- 80 | **LUCENA IM, RODRIGUES LL, TEIXEIRA ML, POZZA DL ET AL.** - Prospective study of a group of pre-university students evaluating anxiety and depression relationships with temporomandibular disorders. *J Clin Exp Dent*. 4 (2) : e102-06.
- 81 | **ZIGMOND AS, SNAITH RP** - The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 ; 67 (6) : 361-70.

ANNEXE 1

Questionnaire (traduit) utilisé par Nishiyama et al., dans une étude sur le SADAM [78].

Item		Forme abrégée
Q1*	Si vous ouvrez la bouche au maximum, pouvez-vous y introduire 3 doigts superposés ?	Ouverture buccale limitée
Q2*	Éprouvez-vous une douleur au niveau du visage, de la mâchoire, des tempes ou à l'avant des oreilles lorsque vous ouvrez et fermez la bouche ?	Ouverture buccale douloureuse
Q3*	Pouvez-vous ouvrir la bouche sans aucune déviation ?	Ouverture buccale déviée
Q4*	Éprouvez-vous une douleur au niveau du visage, de la mâchoire, des tempes ou à l'avant des oreilles lorsque vous mangez des aliments à mastiquer comme de la viande séchée, de la seiche séchée ou du poulpe ?	Douleur induite par mastication
Q5	Combien d'heures par jour travaillez-vous sur ordinateur ? (h)	Utilisation ordinateur
Q6	Combien d'heures par jour passez-vous à conduire un véhicule au travail ? (h)	Conduite de véhicule
Q7	Combien d'heures par jour pratiquez-vous une tâche de précision manuelle dans votre travail ? (h)	Travail de précision
Q8	Combien d'heures par jour vous faut-il pour vous rendre sur votre lieu de travail ? (h)	Transports
Q9	Combien d'heures par jour passez-vous à la maison avant d'aller dormir ? (h)	Avant coucher
Q10	Combien avez-vous d'heures de sommeil par nuit ? (h)	Sommeil
Q11	Combien d'heures par jour passez-vous en réunion de travail ?	Réunions
Q12	Combien d'heures par jour passez-vous à la réalisation de tâches physiques au travail (h)	Travail physique

* Les sujets répondent aux items 1 à 4 sur une échelle de Likert en 5 points où: 1 = Tout à fait d'accord ; 2 = D'accord ; 3 = Sans opinion ; 4 = En désaccord ; 5 = Pas du tout d'accord.

Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques

ANNEXE 2

Questionnaire (traduit) utilisé pour détecter la présence d'un SADAM [66].

Test de dépistage

Afin de détecter la présence d'un SADAM, il est recommandé de réaliser un protocole de dépistage systématique. Le protocole peut inclure les 4 questions suivantes (les plus validées) :

- 1° Avez-vous mal lorsque vous ouvrez grand la bouche ou lorsque vous mastiquez, une fois par semaine ou plus ?
- 2° Avez-vous mal aux tempes, au visage, aux articulations de la mâchoire, une fois ou plus par semaine ?
- 3° Avez-vous ressenti récemment un blocage de la mâchoire ou une impossibilité d'ouvrir grand la bouche ?
- 4° Avez-vous souvent la migraine plus d'une fois par semaine ? *Une réponse positive peut faire orienter le patient chez un neurologue en premier lieu.*

Si le patient répond « OUI » à l'une des 4 questions, une anamnèse et un examen clinique détaillés sont souhaitables.