

**TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

ANNEE 2021

2021 TOU3 3008

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Samia SEKKAT

Le jeudi 11 mars 2021

STRESS ET SANTE BUCCO-DENTAIRE

Directrice de thèse : Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX

JURY

Président :

Pr Philippe KEMOUN

1er Assesseur :

Pr Cathy NABET

2ème Assesseur :

Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX

3ème Assesseur :

Dr Paul MONSARRAT



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONNIOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN
Mme Geneviève GRÉGOIRE
M. Gérard PALOUDIER

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL
Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine,
M. Fabien BERLIOZ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL
Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,
M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY,
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme Manon SAUCOURT
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT
Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE
Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01Février 2021

Remerciements :

A mes parents, à mon frère, ce travail est pour vous.

A ma Maman, ma Mamoune. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis devenue aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci d'avoir toujours été là. Merci de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras. Merci d'avoir fait de nous ta priorité. Merci pour tout l'amour que tu nous as apporté. Merci d'être la personne extraordinaire que tu es. Merci d'être ma maman, ma fierté, mon tout. Je ne te remercierai jamais assez. Je t'aime infiniment.

A mon Papa. Merci pour toutes les belles valeurs que tu m'as transmises : l'ambition, la détermination, la volonté de réussir, le perfectionnisme. Merci d'avoir sans cesse cru en moi et tirée vers le haut. Si j'en suis ici aujourd'hui, c'est bien grâce à toi. Je t'aime.

A mon grand-frère, mon You. Tu es mon modèle. Merci pour le soutien que tu m'apportes chaque jour. Je te souhaite tout le meilleur dans ta vie avec Émilie. Je serai toujours là pour toi. Je t'aime fort.

A Richard et Laure. Merci pour l'amour et la bienveillance dont vous avez su me témoigner depuis toutes ces années. Merci pour la place que vous m'avez accordée. Je serai toujours à vos côtés. Je vous aime.

A mes grands-parents maternels. Merci de veiller sur nous chaque jour et de m'avoir offert une maman si extraordinaire. Je vous serai éternellement reconnaissante. Vous me manquez. Je vous aime.

A mes grands-parents paternels. A mon Papi, à ma Mami. Par ce travail, j'espère vous rendre fiers. Je vous aime.

A Lucas, Juliette, Alexa, Marielle, Jérôme, Léane. Merci d'être si aimants et bienveillants. Je vous aime.

A Claudie et Jacques, à mes beaux-parents. Merci pour la gentillesse et l'amour dont vous me témoignez chaque jour. Merci la vie de m'avoir permis de croiser vos chemins. Que nos chemins ne se séparent jamais. Je vous aime.

A Fred, Marina, Claire, Steph et Xavier. Merci d'être là depuis mes premiers pas. Que l'avenir vous réserve le meilleur. Je serai toujours là pour vous. Je vous aime.

A mes copines de toujours. A vous Coco, Estelle, Zoé, Connie, Romane. Merci de m'accompagner depuis ces si longues années. Loin des yeux mais toujours près du cœur. Je vous aime fort.

A mes graines. A vous, Mathilde, Clémence, Marguerite, Lucas, Louisa. A Anne-Laure, mon binôme. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Nous nous sommes si bien trouvés. Une belle et longue amitié à venir. Prenez soin de vous. Je vous aime.

A Anas et Simon. Que l'avenir vous réserve le meilleur. Vous le méritez. Je vous aime fort.

Enfin à Geoffrey, mon amour.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe KEMOUN,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à diriger les recherches (HDR)
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre Jury de thèse. Nous avons pu apprécier, tout au long de notre cursus, la qualité de votre enseignement et votre passion pour la recherche. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde reconnaissance.

A notre Jury de thèse,

Madame le Professeur Cathy NABET

- Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie
- Docteur de l'Université Paris XI,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),
- Lauréate de la Faculté de Médecine,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail de thèse et nous vous en remercions chaleureusement. Nous vous remercions également pour votre enseignement et votre encadrement clinique tout au long de ces études universitaires. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

A notre Directrice de thèse,

Madame le Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie
- Lauréate de l'université Paul Sabatier
- Diplôme Universitaire d'Injection d'Acide Hyaluronique en Odontologie
- Diplôme Universitaire Approches Innovantes en Recherche Biomédicale et en Méta-recherche

Nous sommes particulièrement touchés que vous ayez accepté de diriger ce travail de thèse. Nous vous remercions pour le partage de vos connaissances et de votre expérience tout au long de ces années. Nous vous remercions également pour vos conseils, votre disponibilité et votre écoute au cours de la préparation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre grande reconnaissance.

A notre Jury de thèse,

Monsieur le Docteur Paul MONSARRAT

- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Odontologie,
- Master 1 Recherche : Biosanté et Méthodes d'Analyse et de Gestion en Santé Publique,
- Master 2 Recherche : mention : Biologie, santé ; spécialité : Physiopathologie,
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- CES Biomatériaux en Odontologie.
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de participer au jury de cette thèse. Nous vous remercions pour votre encadrement clinique dès nos premières années de formation. Votre gentillesse, votre confiance et votre pédagogie nous ont profondément touché. Veuillez trouver ici le témoignage de nos remerciements les plus distingués

Table des matières :

INTRODUCTION	11
1. STRESS ET ANXIETE	13
1.1. DEFINITION DU STRESS ET DE L'ANXIETE.....	13
1.1.1. Définition de l'anxiété.....	13
1.1.2. Définition du stress.....	13
1.1.3. Stress et anxiété.....	14
1.2. STRESS ET STRESSEUR.....	15
1.3. LE "COPING" OU "STRATEGIES D'ADAPTATION AU STRESS"	16
1.4. CLASSIFICATIONS : ANXIETE TRAIT/ANXIETE ETAT, EUSTRESS/DISTRESS, STRESS AIGU/STRESS CHRONIQUE	19
1.4.1. Anxiété-trait et anxiété état	19
1.4.2. Eustress et distress	20
1.4.3. Stress aigu et stress chronique	20
1.5. LE SYNDROME GENERAL D'ADAPTATION	21
1.5.1. La phase d'alarme	21
1.5.2. La phase de résistance	23
1.5.3. La phase d'épuisement.....	24
1.6. PHYSIOPATHOLOGIE DU STRESS	25
1.6.1. L'axe corticotrope et l'axe sympathique : voies clés de dérégulation immunitaire	26
1.6.2. Mécanisme d'action des hormones du stress sur le système immunitaire.....	30
1.6.3. La recherche chez l'animal et chez l'Homme.....	31
1.7. LES MOYENS D'EVALUATION DU STRESS	34
1.7.1. Évaluation du stress par le dosage de marqueurs biologiques	34
1.7.2. Évaluation du stress psychologique par des échelles d'auto-évaluation	36
2. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES : CONSEQUENCES DIRECTES DU STRESS SUR L'ETAT BUCCO-DENTAIRE	45
2.1. LES CONSEQUENCES SUR L'ETAT DENTAIRE	45
2.2. LES CONSEQUENCES SUR L'ETAT DES MUQUEUSES	49
2.2.1. Différentes pathologies de la muqueuse orale impactées par le stress	49
2.2.2. Impact du stress sur l'état des muqueuses par augmentation du temps de cicatrisation	54
2.3. LES CONSEQUENCES SUR L'ETAT PARODONTAL.....	58
2.3.1. La maladie parodontale	58
2.3.2. Impact du stress sur la flore bactérienne orale.....	60
2.3.3. Effet du stress sur la destruction parodontale.....	62
2.3.4. Influence du stress sur la réponse au traitement parodontal.....	66
3. LES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES DE L'INDIVIDU OU CONSEQUENCES INDIRECTES DU STRESS SUR LA SANTE BUCCO-DENTAIRE ET LEURS IMPLICATIONS CLINIQUES	68
3.1. MODIFICATION DES MESURES D'HYGIENE BUCCO-DENTAIRE.....	68
3.2. MODIFICATION DES HABITUDES ALIMENTAIRES.....	69
3.3. AUGMENTATION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL ET DE TABAC	70
4. STRATEGIES LOCALES ET GENERALES	73
4.1. LES STRATEGIES LOCALES	73
4.2. LES STRATEGIES GENERALES	74
4.2.1. Les antidépresseurs	74
4.2.2. Le yoga	75
4.2.3. L'entraînement physique.....	76
4.2.4. La compréhension et la coopération du patient	76
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE	80

Introduction

Le stress existe depuis la nuit des temps et est indissociable de la vie. En effet, même si l'étude des mécanismes et des conséquences du stress datent du milieu du 20ème siècle, très tôt, les Hommes ont remarqué que sous l'effet de certaines émotions, certaines modifications biologiques pouvaient avoir lieu telle que l'accélération du rythme cardiaque, des tremblements, une augmentation de la sudation.

Les travaux sur le stress ont débuté en 1915 avec **Walter Cannon**, physiologiste américain qui observe la stimulation des glandes médullo-surrénales sous l'effet de la peur et décrit 2 réponses possibles à un stress : "**fuir ou combattre**", connu en anglais sous la sentence "*Fight or flight*". Il invente également le concept d'homéostasie selon lequel un organisme soumis à des contraintes du milieu extérieur doit produire des réponses adaptatives, réactions physiologiques, parfaitement coordonnées afin de produire l'énergie suffisante au maintien de la stabilité du milieu intérieur.

En 1936, le physiologiste canadien **Hans Selye**, invente la notion de stress et va faire d'elle un concept majeur en médecine et psychologie : il décrit une cascade de réactions biologiques et physiologiques survenant sous l'effet de différents facteurs de stress [1].

En 1946, il décrit de façon globale les réactions de l'organisme au stress sous le terme de "**Syndrome Général d'Adaptation**" [2] et plus tard, en 1975 il distingue l'"**Eustress**" et le "**Distress**"; le dernier étant celui ayant des répercussion néfastes sur la santé. [3].

Au cours des années 1970, on assiste à un élargissement de la définition du stress : jusqu'alors considéré comme un modèle purement physiologique et biologique, on décrit à présent une **composante psychologique et subjective**, propre à chaque individu ; le stress devient un modèle plus complexe, le **modèle "biopsychosocial"**. Dans cette perspective, en 1984, Lazarus et Folkman, admettent que l'individu peut être considéré comme un acteur capable de moduler l'impact des stressseurs par des stratégies cognitives, émotionnelles et comportementales et mettent en avant le fait que la première étape de la cascade qui entraîne les réactions biologiques au stress est l'interprétation subjective du stimulus ou stressseur. [4]

Aujourd'hui, le stress est défini comme un phénomène à la fois biologique, psychologique et social mettant en jeu notre organisme dans sa globalité. Il est considéré comme le "**mal du 21ème siècle**". Il concerne l'ensemble de la population, de l'enfance à l'âge adulte et a de nombreuses origines que ce soit dans la sphère professionnelle ou dans la sphère privée.

Une enquête réalisée en 2017 par Opinion Way s'est intéressée à la prévalence du stress dans la population française. Les résultats de cette enquête ont permis d'en tirer diverses conclusions :

- Le stress fait **partie intégrante de la vie** personnelle et professionnelle des français.
- **1 français sur 2** se considère comme une personne assez ou très stressée
- Seul 11% des personnes interrogées ne se sent pas du tout stressée ; **près de 9 français sur 10 éprouvent du stress.**
- Près de **4 français sur 10 ont vu leur stress augmenter** au cours des 3 dernières années.
- La **vie professionnelle** (36%), les **problèmes financiers** (35%) et la **vie personnelle** (33%) (vie de famille, enfants, etc) représentent les 3 principales causes de stress (avant les problèmes de santé, les problèmes d'insécurité).

Depuis le début des travaux scientifiques portant sur le stress, la définition de ce dernier s'est donc élargie, l'arrivée du champ de la **psycho-neuro-immunologie** ont permis de mieux comprendre les mécanismes entrant en jeu et des liens ont été établis entre le stress et de nombreuses pathologies.

De nombreux auteurs se sont intéressés aux effets du stress sur la santé ; nous allons donc par ce travail essayer de mettre en évidence les différents mécanismes par lesquels le stress peut impacter la santé bucco-dentaire.

Nous commencerons par la définition de certaines notions clés ainsi que la description des mécanismes physiologiques entrant en jeu lorsqu'un individu est soumis à un agent stressant. Par la suite, nous verrons quelles sont les modifications biologiques ou conséquences directes du stress sur la santé bucco-dentaire.

Puis nous terminerons notre exposé en décrivant les modifications comportementales qu'il existe lorsqu'un individu est soumis au stress ainsi que leurs implications cliniques : nous évoquerons les stratégies locales et générales à mettre en place afin de limiter les effets néfastes du stress sur la santé bucco-dentaire.

1. Stress et anxiété

1.1. Définition du stress et de l'anxiété

1.1.1. Définition de l'anxiété

L'**anxiété** désigne l'émotion souvent désagréable, ressentie par un individu, dans une situation pour laquelle la source de menace est **mal définie** : ceci la distingue de la **peur** qui, elle, intervient quand le danger est **imminent et concret**. L'anxiété est un phénomène normal, exprimé par tous les individus. Elle peut prendre un caractère excessif, pathologique : on parlera alors de troubles anxieux.

Les sujets souffrant de troubles anxieux sont envahis par un sentiment d'inconfort ou de peur secondaire à une anticipation excessive d'éventuelles difficultés avant même que celles-ci ne soient survenues, ou avant même que le sujet ait lui-même repéré précisément ce qu'il redoute.

En psychiatrie, on parle de « **peur sans objet** », l'anxiété correspond à « un état où la peur prédomine, sans qu'elle puisse être rattachée à une cause objective ou bien définie ».

Le sujet est en **état d'alerte permanent**.

Pour Lazarus (1999), l'anxiété est « une émotion existentielle résultant de l'anticipation d'un affrontement incertain de l'individu et non de l'affrontement lui-même, face à une difficulté ou une demande environnementale ». Elle est indispensable à la survie de l'espèce dans la mesure où elle permet aux individus de conserver un **état de vigilance permanent** face à une menace potentielle au sein de l'environnement. [5]

1.1.2. Définition du stress

Le mot stress vient du latin « *stringere* » qui signifie « rendre raide », « presser ».

Au départ, il s'agit d'un mot employé en mécanique ou en physique et désignant la « force ».

Ce terme fût introduit dans le domaine médical en **1936** par le physiologiste canadien **Hans Selye** qui le définit comme "une réaction de défense de l'organisme à un agent d'agression ou à un traumatisme".

Le stress est une **réaction d'adaptation de l'organisme** pour maintenir l'équilibre de l'état intérieur également appelé **homéostasie**. D'un point de vue biologique, le stress constitue la réponse de l'organisme à toute demande qui lui est faite.

Les sources d'agression constituant des facteurs de stress sont innombrables : traumatismes, choc émotionnel, opération chirurgicale, etc. D'ailleurs, certaines situations à priori favorables peuvent aussi constituer des facteurs de stress comme par exemple une réussite financière, un événement familial important, etc.

Il existe **différents types de stress** ; par exemple, on parle de "stress professionnel" pour désigner le déséquilibre qu'il existe entre ce qui est exigé d'une personne et les ressources dont elle dispose pour y répondre.

La définition du stress est large, bien que le mot soit fréquemment employé ; elle s'applique à toute situation qui présume une adaptation de l'Homme à son environnement. Ce phénomène peut envahir notre quotidien au point d'avoir reçu le statut de « **maladie du siècle** ».

1.1.3. Stress et anxiété

Dans le langage commun, le stress est décrit comme un mal-être psychologique du quotidien dont la sémantique se rapproche étroitement de celle de l'anxiété. C'est la raison pour laquelle, les chercheurs ont souvent lié les deux notions : l'anxiété étant considérée comme la manifestation émotionnelle du stress. La différence admise entre le stress et l'anxiété est le fait qu'il existe une cause objective dans le stress, ce qui n'est pas le cas dans l'anxiété. Par sa spécificité subjective, l'anxiété n'apparaît pas toujours en situation de réel danger.

Anshel et ses collaborateurs insistent sur l'aspect « subjectif » et par conséquent propre à chaque individu. [6]

1.2. Stress et stresseur

Comme dit précédemment, le stress et certains aspects du concept qui lui sont rattachés ont été introduits en 1936 par Hans Selye. Ce concept est contemporain à la notion d'homéostasie proposée par Walter Cannon en continuité avec la notion de « fixité du milieu intérieur » développée auparavant par Claude Bernard vers 1850.

Le mot « stress » est souvent utilisé de manière inconsidérée et il existe un **flou lexical et sémantique** dans son utilisation. Ce dernier est dû à Hans Selye lui-même. En effet, ce que l'on appelle « stress » est le « **stresser** » ou **facteur de stress**, et « *strain* » qui se traduit par « surmenage », « fatigue » est le processus qui survient **en réponse au stress**. Il est donc nécessaire de distinguer « stresser » et « stress » si ce dernier garde le sens que lui a donné Selye, à savoir la conséquence biologique.

En 2005, Glaser et al. donnent une définition du "stresser" : le "stresser" constitue un stimulus capable d'activer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA axis) et/ou le système nerveux sympathique pour aider l'organisme à surmonter la menace. [7]

Plus largement, un stress psychologique a lieu quand un événement ou une demande de l'environnement **excède les ressources** que l'individu a en sa possession pour le ou la surmonter.

Selon Hans Selye, le stress est « **la réponse de l'organisme à toute sollicitation qui lui est faite** ». Il se caractérise par une réaction physiologique linéaire (libération de cortisol) qui n'est pas spécifique du stresser. [8]

L'**évaluation cognitive** est cruciale dans l'activation émotionnelle et physiologique qui s'ensuit et explique les **variations interindividuelles** qu'il existe dans les réponses aux stressers. Ceci fait entrer en jeu les théories de "*coping*" ou « **adaptation au stress** » élaborées par les neuropsychologues.

1.3. Le "*coping*" ou "stratégies d'adaptation au stress"

Le « *coping* » vient du mot anglais « *to cope with* » qui signifie « **faire face à** ».

Élaborée par Lazarus et Launier en 1978, la notion de *coping* désigne l'ensemble des processus qu'un individu interpose entre lui et l'évènement perçu comme menaçant, pour **maîtriser, tolérer ou diminuer l'impact** de celui-ci sur son bien-être physique et psychologique. [5]

Selon Lazarus et Folkman en 1984, le *coping* est défini comme « l'ensemble des effort cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu ». Il est connu sous le terme de « **stratégie d'ajustement** » dans la littérature scientifique française pour désigner les "*coping strategy*" développer dans la littérature anglo-saxonne [4].

Par ailleurs, Lazarus et Folkman ont énoncé, en 1984, le **concept transactionnel** du stress défini comme « le déséquilibre entre les sollicitations faites à un individu et les ressources dont il dispose pour les affronter ». Cette théorie prend en compte la **forte variabilité interindividuelle** observée dans les réponses de stress, relevant à la fois du **patrimoine génétique** et de **l'histoire personnelle**.

Ainsi, les évènements de la vie n'ont pas le même impact sur tous les individus. Ce n'est pas leur intensité, leur fréquence, ni leur gravité « objective » qui sont stressantes en soi, mais leur **retentissement émotionnel** et leur **signification** pour un individu particulier.

En 1998, Rolland établit le **modèle interactionniste** de l'anxiété, du stress et du coping [9] représenté par le schéma ci-dessous (Figure 1). Les interactions entre l'individu et la situation conduisent à une **perception d'un danger ou à l'angoisse** entraînant ainsi des **variations de l'anxiété-état** qui va mener, à son tour à des **réactions** physiologiques, comportementales, psychologiques. Ces divers mouvements peuvent interagir les uns sur les autres et modifier de ce fait les variables concernant la personne ou les "stresseurs" dans un processus dynamique en feed-back. Par exemple, un évènement qui constituait un stresseur à une période de la vie de l'individu, peut ne plus en être un à une autre période de la vie de ce même individu.

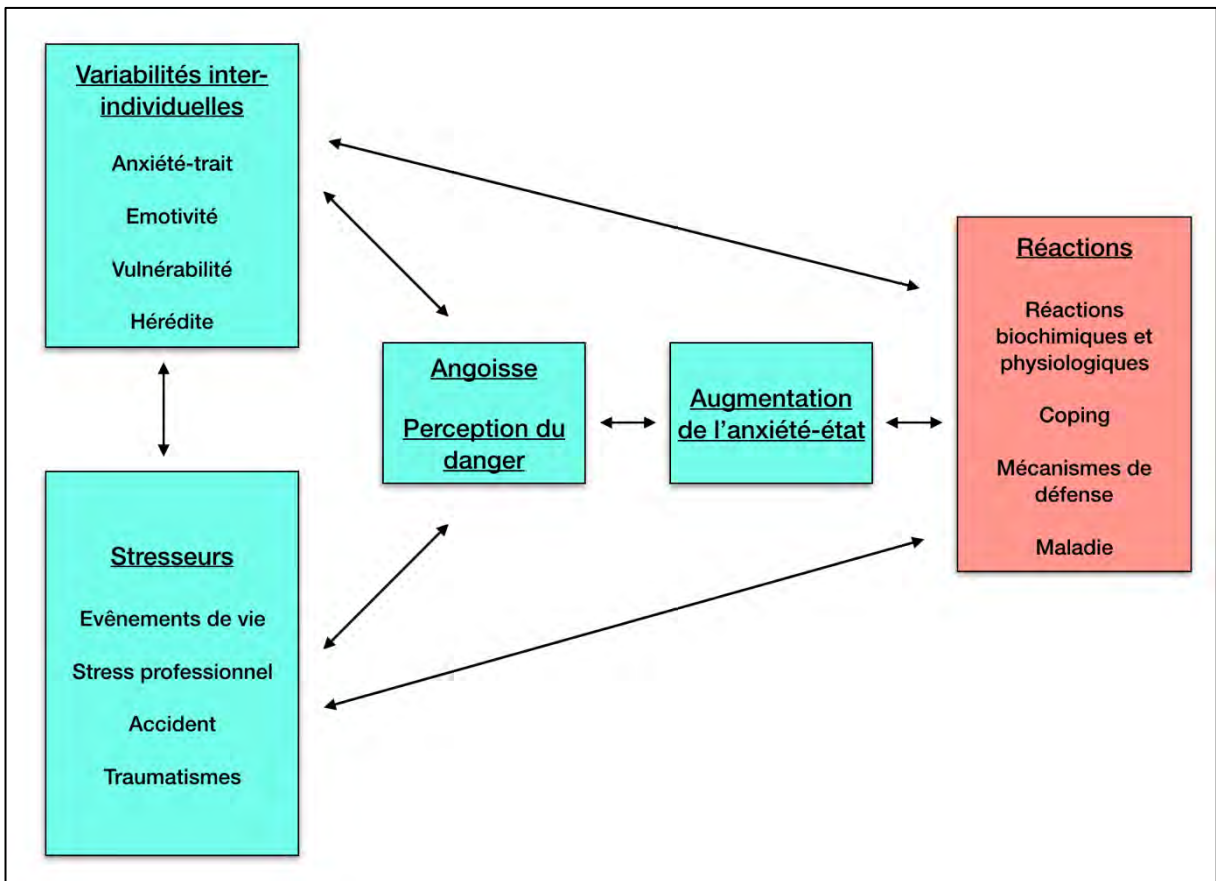


Figure 1 : Schéma du modèle interactionniste du stress, de l'anxiété et du coping (d'après Rolland 1998) [9]

Ces modèles interactionnistes et transactionnels mettent en évidence que le stress ne dépend pas seulement d'une invasion de forces environnementales hostiles, mais aussi d'un ensemble de termes liés à la **vulnérabilité**, aux **ressources individuelles**, aux **capacités de faire face** et aux **connaissances**. [10]

En outre, le terme "*coping*" regroupe l'ensemble des procédures et processus qu'un individu peut imaginer et mettre en place entre lui et l'évènement qu'il juge stressant, afin d'en maîtriser les conséquences potentielles sur son bien-être physique et psychique.

Au-delà du syndrome général d'adaptation, réaction biologique et psychologique qui se trouve au centre de la réaction au stress, et qui sera développée plus loin, un individu dispose de moyens complémentaires afin de faire face à ce dernier.

Ces stratégies peuvent aussi bien consister en une activité, qu'en un processus de pensée.

En effet, selon Steptoe, les réponses déployées par l'individu pour faire face à des situations stressantes peuvent être de nature totalement **cognitive ou affective** (par exemple, transformer dans l'imaginaire une situation dangereuse en une occasion de profit personnel) mais également revêtir des formes de **comportements** plus directs (par exemple, affronter ouvertement le problème, adopter une stratégie d'évitement...). [11]

L'étude des stratégies d'ajustement entraîne un changement fondamental dans la façon de concevoir le stress : on ne cherche plus à décrire les réactions de stress par les stressés (événements auxquels le sujet est exposé) mais par la façon dont le **sujet réagit et gère** la situation.

On distingue différentes stratégies d'adaptation au stress :

- celles qui sont centrées sur le problème, centrées sur l'agent de stress ou stressé : elles visent à anticiper à l'aide d'une démarche cognitive ou psychologique et donc à faire en sorte de réduire l'exposition. Toutes les stratégies de résolution de problème font partie de ce type de stratégie d'adaptation. Le coping centré sur le problème vise à réduire les exigences de la situation ou à augmenter ses propres ressources pour mieux y faire face.
- celles qui sont centrées sur les émotions agissent quand les stratégies précédentes ne sont pas efficaces ou insuffisantes. Elles correspondent à des stratégies visant à réduire les effets secondaires du stress. Elles se présentent sous la forme d'activités anti-stress comme la relaxation, le rire, la pratique de la respiration abdominale ou d'un exercice physique. Le coping centré sur l'émotion comprend les tentatives pour réguler les tensions émotionnelles induites par la situation.
- celles qui sont centrées sur le support social et l'hygiène de vie : ce sont des stratégies préventives pour se mettre dans les meilleures conditions possibles pour faire face et disposer des moyens nécessaires pour réagir. Ce coping centré sur le soutien social a pour but d'obtenir la sympathie et l'aide d'autrui.

Une stratégie de coping est efficace si elle permet à l'individu de **maîtriser la situation stressante et/ou de diminuer son impact** sur son bien-être physique et psychique.

1.4. Classifications : anxiété trait/anxiété état, eustress/distress, stress aigu/stress chronique

1.4.1. Anxiété-trait et anxiété état

Selon Spielberger, l'anxiété peut être classée en deux catégories : l'"**anxiété-état**" et "**l'anxiété-trait**". [12]

L'anxiété-état également appelée « **anxiété situationnelle** » correspond au tableau qu'une personne présente uniquement lors d'une **situation précise**, par exemple pendant une compétition importante (à noter qu'elle peut différer selon le moment de la compétition). C'est une réaction émotionnelle suscitée ponctuellement comme réponse à une situation ou un contexte stressant et, en tant que telle, elle est de nature immédiate et de courte durée.

L'anxiété-trait correspond à une **caractéristique générale et stable de la personnalité** du sujet sans rapport avec une situation spécifique, c'est un type de personnalité tendant à l'inquiétude.

Pour Spielberger, l'anxiété-trait est « une **disposition comportementale acquise** qui prédispose un individu à percevoir une grande variété de circonstances, objectivement non dangereuses, comme menaçantes et à y répondre par des réactions d'anxiété disproportionnelles à l'ampleur du danger objectif ». Alors que, l'anxiété-état est « un **état émotionnel** caractérisé par un sentiment subjectif d'appréhension perçue consciemment et accompagnée ou associée à une activation ou une augmentation de la vigilance du système nerveux autonome ». [12]

La distinction, d'après Eysenck, tient essentiellement dans la **durée**. Le trait d'anxiété s'inscrit **durablement dans le temps**, c'est une composante stable de la personnalité de l'individu alors que l'état d'anxiété se manifeste sur de **courtes périodes**, c'est une composante variable et transitoire de l'humeur de l'individu. [13]

1.4.2. *Eustress et distress*

En ce qui concerne le stress, on peut également le classer en 2 catégories.

Lors de ses travaux, Hans Selye définit 2 types de stress. Le stress est un état qui peut être **positif**, poussant l'individu à plus de créativité ou à la recherche de solutions en rassemblant toutes ses ressources : on parle d' « *Eustress* ». Il est à distinguer d'un stress **nocif**, négatif, appelé « *Distress* ». [3]

Par exemple, le niveau de performance est meilleur lorsqu'il y a une dose de stress car celui-ci permettrait de stimuler la concentration, la motivation, de mieux juger les paramètres de la situation et de se préparer en conséquence. Cet *Eustress* peut donner de l'énergie supplémentaire pour répondre aux contraintes, résoudre des problèmes et atteindre des objectifs.

Néanmoins, les individus ne sont pas soumis uniquement au stress planifié ou recherché. Certaines situations sont ressenties comme menaçantes, déplaisantes, donnant à l'individu l'impression de ne pas disposer des ressources nécessaires pour les affronter. Ce *Distress* ou stress dépassé, peut induire une diminution des performances et mener à l'épuisement. Un tel stress, lorsqu'il devient persistant et qu'il n'est pas résolu par le biais d'adaptation peut mener à un comportement d'anxiété ou de dépression.

1.4.3. *Stress aigu et stress chronique*

Il est également important d'opposer le stress aigu du stress chronique.

Le **stress aigu** correspond à une **réponse adaptative immédiate** et nécessaire à la survie de l'espèce, mettant en jeu de nombreux médiateurs, neurotransmetteurs et hormones coordonnées dans le temps et l'espace.

Le **stress chronique**, quant-à-lui est délétère et peut conduire à diverses pathologies. Ses effets néfastes résultent d'une dérégulation des systèmes de stress.

Depuis quelques décennies, le terme de stress est passé dans le langage commun et est invoqué comme facteur ou processus conduisant, ou du moins contribuant, à des pathologies chroniques diverses telles que les maladies cardio-vasculaires, les troubles de l'humeur et de l'anxiété, les pathologies auto-immunes et inflammatoires.

Nous sommes tous concernés par le stress qui se manifeste dans notre vie sociale, affective mais aussi professionnelle. D'un point de vue scientifique, depuis la première définition de Hans Selye en 1936 [1], les concepts associés au stress ont largement évolué, passant d'une **réaction physiologique non spécifique** à des **processus psychobiologiques complexes** fortement dépendants de l'individu. Les réponses de stress sont nécessaires à la survie et ne deviennent délétères que lorsqu'elles sont sollicitées de façon chronique.

1.5. Le Syndrome Général d'Adaptation

Le déroulement physiologique de la réponse à un agent de stress se fait en **trois temps** et est régulé par des **rétrocontrôles négatifs**. On distingue la **phase d'alarme**, la **phase de résistance** et la **phase d'épuisement**. Cette théorie a été élaborée par le physiologiste canadien Hans Selye en 1946 et est appelée le **Syndrome Général d'Adaptation**. [2]

1.5.1. La phase d'alarme

Cette première phase répond à une situation soudaine et déclenche de manière immédiate des réactions physiologiques préparant le corps à l'action. Le cerveau, soumis à un événement stressant va **stimuler l'hypothalamus** qui est responsable d'une double activation des hormones et médiateurs du stress, les **catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline**.

D'une part, l'hypothalamus va entraîner une **activation périphérique du système nerveux autonome sympathique** à l'origine de la libération par les **glandes médullosurrénales** d'adrénaline et de noradrénaline qui sont les messagers hormonaux hydrosolubles responsables des effets stimulants cardio-vasculaires de la réaction de l'organisme soumis à un stress. Ces catécholamines périphériques rejoignent le **tractus solitaire** puis le **locus coeruleus** via le nerf vague.

Le *locus coeruleus* va à son tour, via les neurones noradrénergiques, stimuler les **régions cérébrales préfrontales limbiques amygdalo-hippocampiques**.

D'autre part, une **activation centrale** du *locus coeruleus* se fait directement par l'hypothalamus entraînant une stimulation des régions limbiques et préfrontales riches en récepteurs alpha et bêta-adrénergique. Ces récepteurs jouent un rôle dans la **mémorisation des informations émotionnelles**.

Cette phase d'alarme (Figure 2) permet une mise au point du **niveau de vigilance** de l'individu et prépare le corps à la **réaction vis-à-vis de l'agresseur** par les effets de l'adrénaline sur le cœur et la circulation. Elle permet également, par le biais de la noradrénaline, le recrutement des processus de mémorisation afin d'analyser la situation nouvelle au regard des expériences passées.

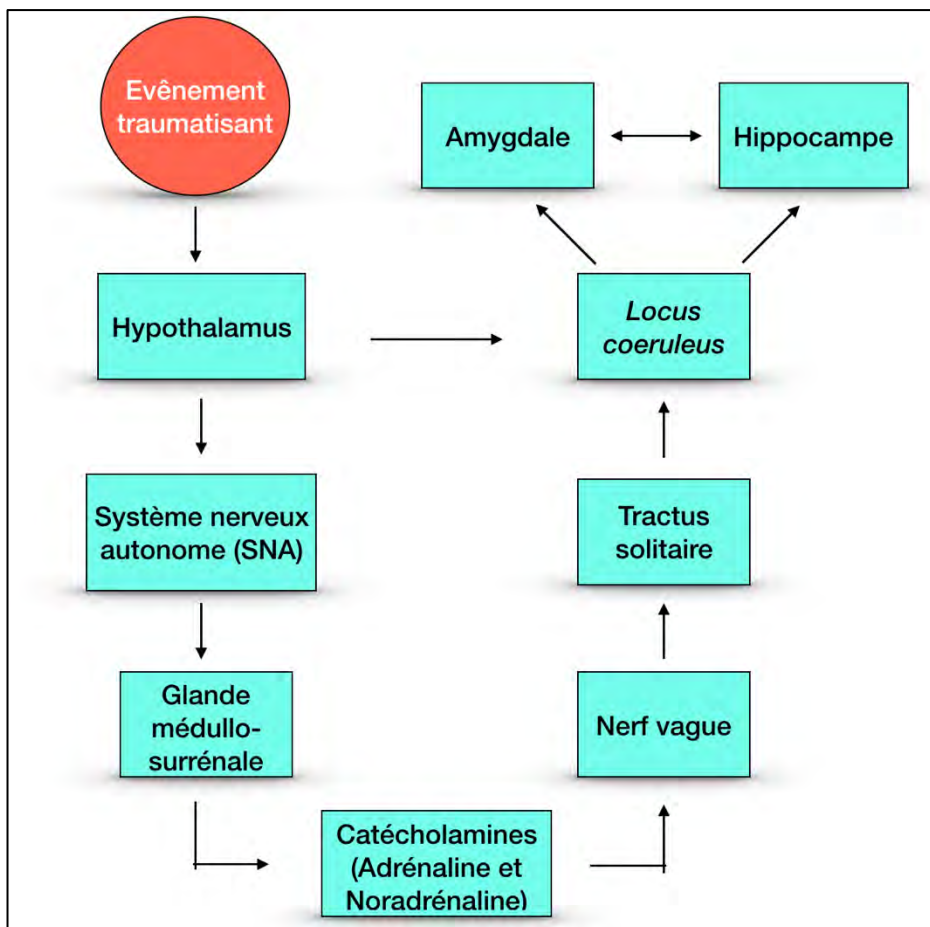


Figure 2 : La phase d'alarme dans le syndrome général d'adaptation

1.5.2. La phase de résistance

Si l'agent stressant ou « stresser » perdure, la mobilisation des énergies de l'ensemble de l'organisme est nécessaire ; le **système endocrinien** prend le relais.

On a une sécrétion de **CRH (Cortico Releasing Hormone ou Corticolibérine)** par l'hypothalamus. Celle-ci entraîne la stimulation de l'hypophyse qui va sécréter de **l'ACTH (Adreno Cortico Trophic Hormone ou Adrénocorticotrophine)**, qui à son tour, va entraîner la libération par les glandes corticosurrénales d'**hormones glucocorticoïdes**, notamment le **cortisol**.

Le cortisol circulant va en périphérie et va permettre via la lipolyse et la glycogénolyse, de recruter les ressources énergétiques nécessaires aux efforts musculaires à fournir.

Par ailleurs, le cortisol, du fait de sa liposolubilité, va traverser la barrière hémato-encéphalique et agir au niveau central sur les régions préfrontales et limbiques riches en récepteurs aux glucocorticoïdes.

Lors de cette phase de résistance, l'organisme se prépare aux dépenses énergétiques que nécessite la réponse à la situation stressante : "fuir ou combattre".

La sécrétion de cortisol est **autorégulée** par le biais de **3 boucles de rétrocontrôle** au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Figure 3)

- D'une part, le cortisol circulant va limiter la production de CRH et d'ACTH au niveau hypothalamo-hypophysaire.
- D'autre part, l'ACTH circulant va freiner la sécrétion hypothalamique de CRH.
- Enfin, le cortisol circulant va entraîner une limitation de la sécrétion hypothalamique de CRH par le biais des cortex préfrontal et hippocampique riches en récepteurs aux glucocorticoïdes.

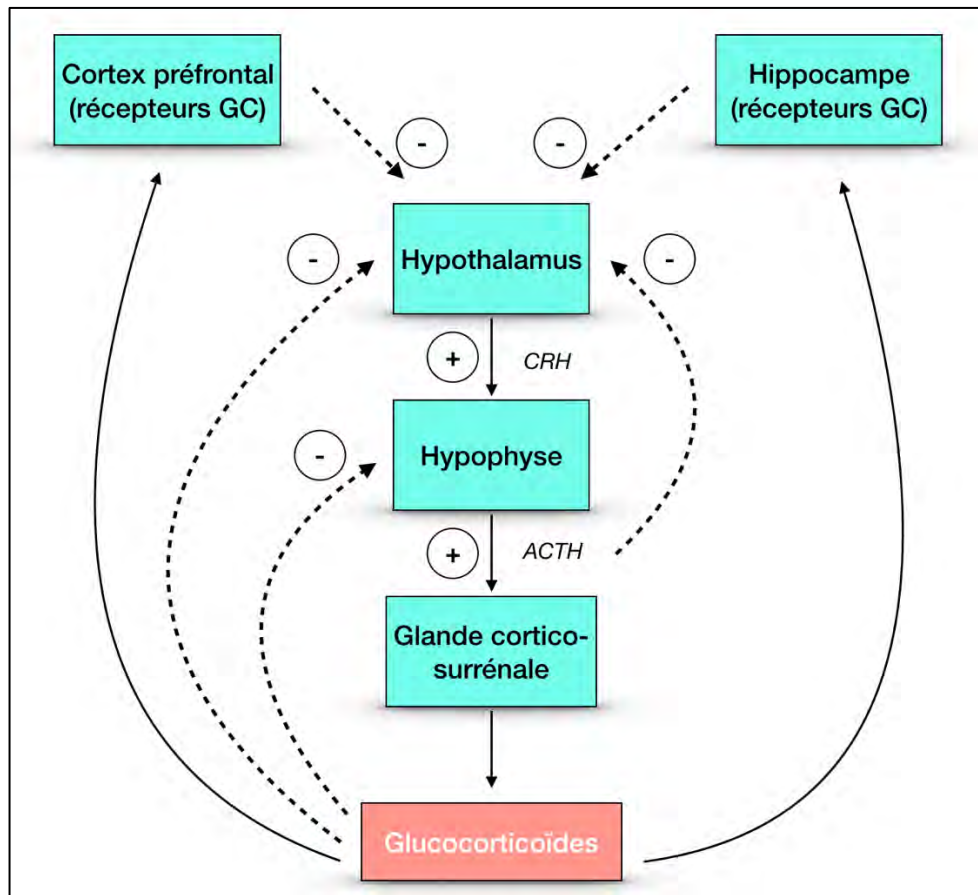


Figure 3 : Activation et rétrocontrôles de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un évènement stressant

1.5.3. La phase d'épuisement

Enfin, survient la phase d'épuisement : celle-ci survient lorsque l'agression par le « stresser » persiste en durée et en intensité. Dans cette situation, l'organisme est débordé. **L'auto-régulation des glucocorticoïdes est inefficace.** L'organisme est submergé d'hormones activatrices qui, si les tentatives de modification de la situation se révèlent inopérantes, peuvent devenir délétères pour la santé.

1.6. Physiopathologie du stress

L'influence biologique du stress sur l'organisme repose principalement sur l'activation de deux entités : **l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)** et le **système nerveux autonome (SNA)**.

Les différentes hormones liées au stress, telles que le cortisol, les catécholamines, la chromogranine A, ou la substance P sont **impliquées dans de nombreuses fonctions** au sein des systèmes cardiovasculaires, métaboliques, endocriniens et immunitaires et sont capables d'altérer les réponses inflammatoires et immunitaires de l'organisme. [14].

Le **système nerveux central**, le **système endocrine** et le **système immunitaire** sont des systèmes complexes qui interagissent entre-eux. Différents stressseurs peuvent déréguler la réponse immunitaire en altérant la communication entre ces trois systèmes.

Le champ de la **psycho-neuro-immunologie** s'intéresse aux interactions entre ces trois systèmes.

De nombreuses études menées au cours des dernières décennies ont mis en évidence les altérations du système immunitaire que pouvaient induire les événements stressants de la vie. Les stressseurs peuvent **augmenter la susceptibilité face aux agents infectieux, influencer la sévérité d'une maladie infectieuse, diminuer l'intensité de la réponse immunitaire suite à un vaccin, réactiver des virus latents**. Les dérégulations immunitaires induites par le stress semblent donc constituer un risque important pour la santé bucco-dentaire [7].

La modulation de la réponse immunitaire par le système nerveux central est médiée par un réseau complexe de signaux bidirectionnels entre les systèmes nerveux, endocrine et immunitaire.

1.6.1. L'axe corticotrope et l'axe sympathique : voies clés de dérégulation immunitaire

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et le système nerveux autonome (SNA) fournissent 2 voies clés de dérégulation immunitaire : comme nous l'avons vu, les stressseurs peuvent activer à la fois l'axe corticotrope et l'axe sympathique entraînant la libération d'hormones hypophysaires et surrénales.

Selon Bellinger et al., les **hormones libérées par l'axe HHS et le système nerveux sympathique** peuvent **affecter le système immunitaire**. Les glucocorticoïdes sont connus pour avoir de forts effets sur le système immunitaire mais les catécholamines jouent également un rôle. [15]

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA axis) ou axe corticotrope joue un rôle clé dans les réponses à un agent stressant et est à l'origine de la transformation de l'information psychologique en une réponse physiologique. Au cours d'un stress, on a, au niveau du système nerveux central, la libération de CRH et d'arginine vasopressine par l'hypothalamus, qui par le biais de la libération d'ACTH par l'hypophyse, va aboutir à la stimulation de la cortico-surrénale et la libération d'hormones glucocorticoïdes.

Mêmes si les modes d'actions spécifiques ne sont pas complètement connus, certaines cellules immunitaires, notamment les lymphocytes et les macrophages expriment des **récepteurs spécifiques aux hormones glucocorticoïdes**. Les glucocorticoïdes peuvent directement **supprimer l'action des lymphocytes T et des macrophages** et peuvent **modifier le trafic cellulaire**. [16]

Par ailleurs les glucocorticoïdes **modifient la production et la libération de cytokines**. Quand la concentration circulante de glucocorticoïdes est élevée, on observe une suppression de la production de cytokines pro-inflammatoire par les lymphocytes T, telle que IL-2, IFN gamma. Cela aura des conséquences sur différents aspects de la fonction immunitaire incluant la toxicité cellulaire, la prolifération et la sécrétion de cytokines régulatrices. [16]

Les hormones glucocorticoïdes exercent leurs effets majeurs en **réduisant le nombre et l'activité** (chimiotactisme, sécrétion, dégranulation) des cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes, les monocytes-macrophages, les neutrophiles, les éosinophiles.

Elles inhibent la production de médiateurs pro-inflammatoires, des cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF, interféron gamma) et bloquent la cascade de la réponse immunitaire en inhibant la présentation antigène-macrophage, la prolifération des lymphocytes et la différenciation des lymphocytes en cellule effectrice L_helper, L_T cytotoxique, cellule NK et de cellules B sécrétrices d'anticorps.

Les deux autres hormones de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, CRH et ACTH ont, elles aussi, un impact sur le système immunitaire. Elles régulent la production de substances de signalisation par les cellules immunitaires, les cytokines telles que l'IL-1 par les monocytes, bloquant ainsi l'activation des macrophages. Elles entraînent également la prolifération de cellules B mais inhibent la production d'anticorps.

Le système nerveux autonome ou axe sympathique module également l'activité des cellules immunitaires. Quand le corps est soumis à un « stresseur » ou en état d'alarme, il y a une augmentation marquée de la mobilisation des cellules immunitaires dans le plasma, à partir des organes lymphoïdes. Un stress émotionnel entraîne une libération d'adrénaline et de noradrénaline par les cellules de la médullo-surrénale. Par leur interaction, avec les récepteurs adrénergiques, l'adrénaline et la noradrénaline entraînent des effets cardiovasculaires et métaboliques.

Selon Goyal et al., lorsqu'un individu est soumis au stress, la libération d'adrénaline et de noradrénaline peut induire d'une part une **modification du flux sanguin** mais d'autre part une **modification qualitative** des éléments sanguins apportés sur le site et nécessaires au maintien de la résistance contre certains agents microbiens. [17]

Ainsi, la libération d'ACTH par l'hypophyse, de cortisol par les glandes cortico-surrénales et des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) par les glandes médullo-surrénales, sont toutes influencées par les événements stressants de la vie et chacune de ces hormones peut induire un **changement quantitatif ou qualitatif dans la fonction immunitaire**. [7].

En effet, presque toutes les cellules immunitaires possèdent des récepteurs pour au moins une hormone de l'axe HHS ou du SNA, encore appelées **hormones du stress**. (Figure 14)

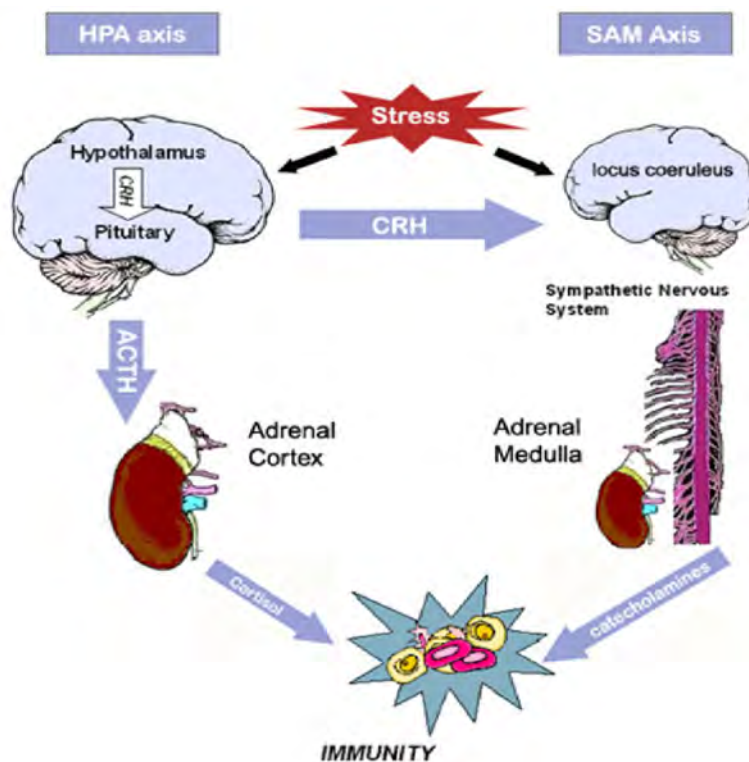


Figure 14 : Impact du stress sur l'immunité par les voies du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [18]

Selon Goyal, un stress émotionnel peut moduler le système immunitaire par une troisième voie (en plus des voies corticotrope et sympathique) : par le biais de la libération de **neuropeptides**. Les neuropeptides sont des **substances endogènes** synthétisées par les **cellules nerveuses** et impliquées dans les fonctions du système nerveux. De nombreux neuropeptides sont connus comme étant des régulateurs des fonctions immunitaires. [17]

La libération de neuropeptides tels que la **substance P** ou la **somatostatine** pourrait moduler l'activité du système immunitaire et la libération de cytokines. Des études ont montré qu'un stress émotionnel entraîne une augmentation de la libération de substance P à l'origine de **réactions inflammatoires renforcées** pouvant entraîner des dommages tissulaires.

Le **neuropeptide Y** est également fortement impliqué dans la réponse immunitaire et dans les réponses de l'organisme au "stresseur". En effet, lors d'une situation perçue comme stressante par un individu, on a une activation du système nerveux sympathique menant à la libération des catécholamines adrénaline et noradrénaline et à la libération de neuropeptide Y. Le neuropeptide Y est un des plus abondants peptides au niveau du système nerveux et exerce ses effets par le biais de 5 récepteurs (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6).

Le neuropeptide Y est sécrété par les fibres nerveuses et agit sur les cellules immunitaires mais est également produit et sécrété par les cellules immunitaires elles-mêmes lui permettant d'exercer ses effets autocrines et paracrines. [19].

Le neuropeptide Y joue un rôle à la fois dans **l'immunité innée et adaptative**. Il **inhibe la prolifération des lymphocytes T** en réponse à un antigène par sa fixation au récepteur Y1, **régule la production de cytokines, le trafic cellulaire et la production d'anticorps**. [20].

D'ailleurs, dans une étude menée en 2009, Lundy s'est intéressé au rôle potentiel du neuropeptide Y et de son récepteur Y1 dans la parodontite en comparant un groupe ayant un parodonte sain et un groupe ayant un parodonte malade : les deux groupes n'ont pas montré de différences significatives quant à la quantité de récepteurs Y1. A contrario, le groupe ayant un parodonte sain a révélé un taux significativement supérieur de neuropeptide Y dans le fluide gingival par rapport au groupe ayant un parodonte altéré. Le neuropeptide Y semble donc jouer un rôle dans la santé parodontale. [21]

Enfin, ce neuropeptide aux multiples rôles est un composant clé de la réponse au stress par ses **propriétés anxiolytiques** et prévient des conséquences négatives du stress : il contre les actions biologiques du CRH (Reichmann et Holzer 2016).

Une étude menée sur des rongeurs montre que l'administration centrale de CRH entraîne de l'anxiété chez les animaux tandis que l'administration de Neuropeptide Y a, au contraire, un effet anxiolytique. [22]

Ceci ouvre une hypothèse permettant d'expliquer la variabilité **interindividuelle** existant dans les réactions au stress : un individu ayant une libération marquée de Neuropeptide Y lors d'une situation stressante aura une meilleure gestion de la situation qu'un individu ayant une libération moindre.

1.6.2. Mécanisme d'action des hormones du stress sur le système immunitaire

La modulation immunitaire induite par ces hormones du stress se fait par 2 voies:

- D'une part en se fixant directement sur leurs **récepteurs spécifiques** situés à la surface des cellules immunitaires et,
- D'autre part, de façon indirecte en induisant une **dérégulation dans la production de cytokines** telles que IFN gamma, IL-1, IL-2, IL-6 et TNF.

Les cytokines, ont différentes fonctions, elles agissent sur différentes cellules cibles et ont des effets secondaires des hormones du stress sur la réponse immunitaire. [23]

Les connexions entre le système nerveux central et le système immunitaire sont **bidirectionnelles**. En effet, à titre d'exemple, l'IL-1 influence la production de CRH par l'hypothalamus. A son tour, la CRH peut affecter l'HPA axis et ainsi entrainer une augmentation du niveau des hormones du stress et donc déréguler la fonction immunitaire.

Selon Bellinger et al. il existerait par ailleurs des fibres nerveuses au niveau de la rate et du thymus assurant une **connexion directe** entre le système nerveux sympathique et les organes lymphoïdes. [15]

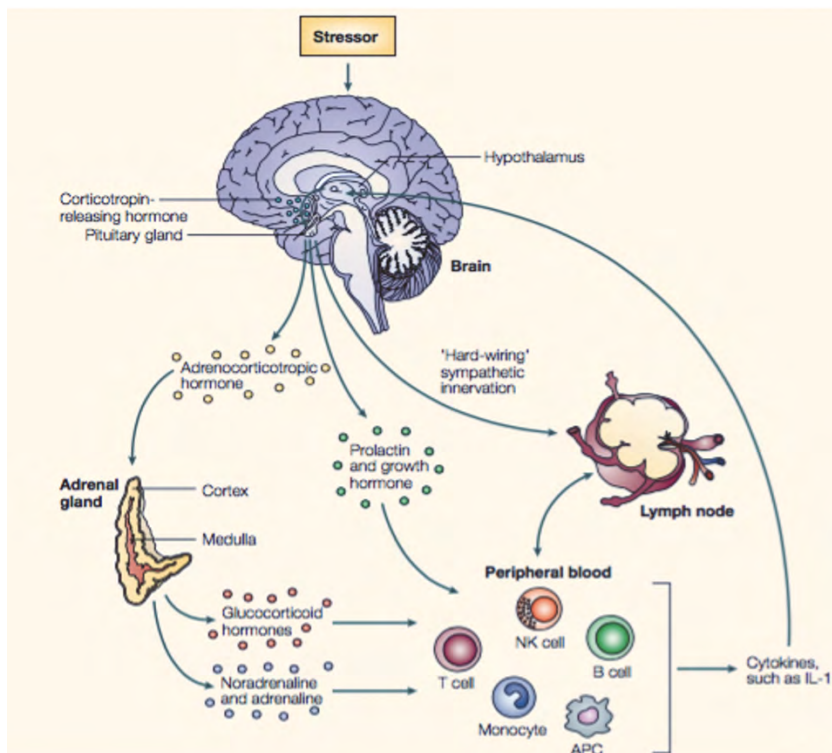


Figure 15 : Réponse hormonale du système nerveux central induite par le stress [7]

Le fait de vivre une situation stressante, perçue comme telle par le cerveau, entraîne une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA axis) et du système nerveux sympathique (SAM axis). La production d'hormones ACTH par la glande pituitaire ou hypophyse entraîne la production d'hormones glucocorticoïdes par la cortico-surrénale. Le système nerveux sympathique peut stimuler la glande médullo-surrénale pour produire des catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline mais également les organes lymphoïdes par leur innervation sympathique. Les leucocytes ont des récepteurs pour les hormones du stress produites par l'hypophyse et la glande surrénale et leur activité peut être modulée par fixations de ces hormones sur leurs récepteurs spécifiques. Par ailleurs, la noradrénaline sécrétée au niveau des terminaisons nerveuses peut aussi moduler la fonction des cellules immunitaires en se fixant au niveau des récepteurs membranaires à la surface des cellules au sein des organes lymphoïdes. Ces interactions sont bidirectionnelles : les cytokines produites par les cellules immunitaires peuvent moduler l'activité de l'hypothalamus. (Figure 15)

1.6.3. La recherche chez l'animal et chez l'Homme

Pour étudier la relation entre stress et système immunitaire, certains auteurs ont utilisé des modèles de souris soumises à un stress : être maintenu dans un milieu clos ne leur permettant pas de tourner et être privé d'eau et de nourriture pendant la même durée.

Une étude menée par Konstantinos et al, en 2001, a montré que le stress altère la réponse immunitaire des souris stressées vis-à-vis du virus *Influenza* notamment, à la fois en **modifiant la cinétique de la réponse des anticorps** mais également en **supprimant la réponse par les cytokines pro et anti-inflammatoires**. Le **déplacement des monocytes** vers les poumons infectés est **significativement moins important** chez les souris stressées que chez les souris non stressées constituant le groupe contrôle. [24]

Il a été montré que le **blocage pharmacologique des récepteurs aux glucocorticoïdes** par un antagoniste aux récepteurs de ces mêmes glucocorticoïdes permet de **restaurer la fonction des cytokines** spécifiques du virus *Influenza*. Cela montre que l'HPA axis et le système nerveux sympathique sont des **régulateurs immunologiques** pouvant influencer la physiopathologie d'une infection virale.

En accord avec les résultats obtenus à partir des études menées sur des souris, des résultats similaires ont été obtenus chez l'Homme.

Par exemple, des hommes et des femmes soumis à un **stress chronique** lié au fait de s'occuper d'un époux dément montrent un **déficit à la fois dans la réponse cellulaire** et dans la **réponse humorale** suite à un vaccin contre le virus *Influenza* par rapport à une population comparable non soumise à ce stress chronique. [25]

D'ailleurs, d'autres études ont confirmé que les événements stressants et les émotions négatives telles que l'anxiété et la dépression qui les accompagnent pouvaient modifier la **réponse des cellules T et des anticorps** contre d'autres vaccins antiviraux tels que le vaccin de l'hépatite B et celui de la rubéole. [26] [27]

Les études étudiant la réponse immunologique à un vaccin montrent des résultats pertinents dans la mesure où le challenge immunitaire est bien contrôlé. Les individus ayant des niveaux de stress et d'anxiété élevés ont des **réponses immunitaires** vis-à-vis des vaccins, **retardées, plus faibles** et sur une **plus courte durée**. Par conséquent il est raisonnable de penser que ces mêmes individus développeront une **réponse immunitaire ralentie** vis-à-vis d'agents pathogènes : ils sont donc plus à risque de développer des formes sévères de maladie. [7]

Kiecolt-Glaser et al. en 1984, étudient les effets du stress sur les composants de la réponses immunitaire chez des étudiants en médecine allant passer un examen. Les résultats de cette étude ont montré que **l'activité des cellules *Natural Killer* (NK)** était **significativement inférieure** dans le prélèvement réalisé le premier jour des examens par rapport à celui réalisé un mois avant ce même examen. De plus, les étudiants ayant un score de stress et de solitude les plus élevés ont une activité des cellules NK significativement moindre. [28]

Deinzer et al, en 2000, se sont également intéressés à une population d'étudiants allant passer un examen. Cette fois ci, les auteurs ont étudié l'impact du stress lié aux examens sur la concentration d'immunoglobulines A (IgA) salivaires. A savoir que les IgA sont la principale classe d'immunoglobulines présentes dans les sécrétions muqueuses ; elles représentent la première ligne de défense contre les micro-organismes présents au sein de la cavité buccale.

Dans une première étude, les auteurs ont montré qu'une **diminution de la concentration d'IgA salivaire** avait lieu **durant le stress universitaire** et que cette diminution excédait d'au moins une semaine la période d'examen à l'origine du stress ressenti par les étudiants.

Une seconde étude a été réalisée afin de préciser la durée de la période au cours de laquelle les IgA salivaires sont diminués toujours dans une population d'étudiants soumis à stress universitaire. Deux prélèvements salivaires ont été réalisés chez 27 participants et 27 non participants à l'examen : l'un six jours avant l'examen et le second quatorze jours après l'examen. Les résultats ont révélé que quatorze jours après l'examen, le taux d'IgA salivaires était toujours significativement inférieur chez les étudiants ayant passé l'examen par rapport à celui chez les étudiants qui n'ont pas passé l'examen tandis qu'au même moment, les 2 groupes ne diffèrent pas en ce qui concerne le stress ressenti. Cela montre qu'il faut **dissocier temporellement le stress psychologique et le stress immunologique** : la durée du dernier excède considérablement celle du premier. [29]

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont, comme nous avons pu le voir, établi un lien entre stress psychologique et réduction des défenses immunitaires.

Tout récemment, en 2020, Sophie Ugolini et son équipe, ont montré que cette association entre stress et immunité était largement médiée par un type de récepteur auquel se lient les hormones du stress : le **récepteur β 2-adrénergique**.

Pour étudier leur rôle, l'équipe a d'abord mimé une situation de stress chronique chez des souris en administrant pendant sept jours une molécule qui, comme les hormones du stress, se lient aux récepteurs β 2-adrénergiques. Les animaux ont ensuite été exposés à un virus de la famille des herpès, le cytomégalovirus MCMV. Le **taux de mortalité des souris « stressées »** qui avaient reçu la molécule s'est alors avéré bien **supérieur** à celui des souris non traitées (90 % contre 50 %).

Dans un second temps, les chercheurs ont évalué la résistance des animaux à l'infection en **l'absence de ces récepteurs**. Pour cela, ils ont exposé au cytomégalovirus des souris génétiquement modifiées pour être dépourvues de récepteurs β 2-adrénergiques. Chez ces animaux, les hormones du stress ne pouvaient donc plus se fixer à ces récepteurs β 2-adrénergiques et ne pouvaient, par conséquent, plus agir. Ces souris résistaient beaucoup mieux à l'infection virale (90 % de survie contre seulement 50 % pour les souris contrôles).

Ces premiers résultats suggèrent donc que la **stimulation des récepteurs β 2-adrénergiques** par les hormones du stress serait **responsable de l'affaiblissement du système immunitaire** en situation de stress psychologique.

Pour mieux comprendre les mécanismes en jeu, l'équipe a aussi analysé la réponse immunitaire des souris **dépourvues de récepteurs β 2-adrénergiques**. Elle a observé une augmentation de la production de cytokines inflammatoires, molécules produites par les cellules immunitaires et favorisant l'élimination des virus.

Les chercheurs ont notamment découvert que les récepteurs β 2-adrénergiques inhibent tout particulièrement la réponse de certaines cellules immunitaires, les **cellules *Natural Killer* (NK)**. Stimulés par les hormones du stress, les récepteurs β 2-adrénergiques empêchent ces *Natural Killer* de produire un type de cytokine particulier requis pour permettre l'élimination des virus. [30]

Ces travaux ont ainsi confirmé que la **liaison des hormones du stress** sur leurs **récepteurs β 2-adrénergiques** entraînait une **réduction de la réponse immunitaire** par le biais de la **réduction de la production de cytokines inflammatoires** requises pour l'élimination de l'agent pathogène. Ces travaux pourraient, selon l'équipe de Sophie Ugolini, ouvrir des perspectives thérapeutiques : *"En ciblant le récepteur β 2-adrénergique, il serait en effet envisageable, dans certains contextes pathologiques, de lever les freins immunitaires provoqués par un état de stress"*.

1.7. Les moyens d'évaluation du stress

1.7.1. Évaluation du stress par le dosage de marqueurs biologiques

Le stress peut être **mesuré biologiquement** par la quantification de plusieurs marqueurs qui lui sont liés tels que le cortisol, la chromogranine A, l'alpha-amylase salivaire ou encore les catécholamines [31].

Le **cortisol** est une hormone du stress bien connue qui peut être détectée dans le sang, la salive, les cheveux et le fluide gingival. Le niveau salivaire de cortisol reflète de manière fiable l'activité de l'axe HHS et est utilisé dans les études psychologiques humaines en tant que marqueur biologique du stress. A noter cependant que l'évaluation du stress par le dosage du cortisol doit s'effectuer au réveil car ce dernier est soumis à un **rythme nyctéméral** le faisant varier de manière significative entre le réveil et le coucher.

De leur côté, les **catécholamines**, adrénaline et noradrénaline, sont les hormones circulantes les plus importantes pour relayer les informations du système nerveux vers le système immunitaire.

La **chromogranine A**, quant à elle, est considérée comme un indice sensible et important de l'activité du système adrénergique sympathique liée au stress, facilement isolable dans le sang ou la salive.

Enfin, l'**alpha-amylase salivaire** est l'une des principales enzymes salivaires chez l'homme et est sécrétée en réponse à des stimuli sympathiques. Elle est un indicateur indirect de l'activité du système nerveux autonome.

Outre le fait que ces différentes molécules peuvent être impliquées dans d'autres mécanismes physiopathologiques que le stress (rythme nyctéméral, homéostasie, etc), leur collecte est généralement **invasive**, les **résultats différés** sont difficiles à utiliser en analyse de routine et leur prélèvement dans les fluides corporels est un **reflet de l'état psychologique aigu**, au temps T du patient et ne permet pas de renseigner sur la **chronicité du stress** éprouvé par le patient.

C'est pourquoi, de nombreuses études ont choisi d'évaluer le niveau de stress psychologique des patients par le biais d'**échelles d'évaluation standardisées** : on peut citer l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle de stress perçu (*Perceived Stress Scale*), des questionnaires d'auto-évaluation adaptés à la population visée comme le *Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS)* ou encore l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*).

1.7.2. Évaluation du stress psychologique par des échelles d'auto-évaluation

L'échelle visuelle analogique (EVA)

L'**échelle visuelle analogique** est souvent utilisée en épidémiologie pour mesurer l'intensité de divers symptômes tels que la douleur. Plusieurs types d'EVA existent ; la plus simple est constitué par un segment horizontal de 10cm. Les extrémités définissent les limites du paramètre à mesurer orientées pour le patient de la gauche (le mieux) vers la droite (le pire). Un curseur coulissant sur ce segment horizontal permet au sujet interrogé de le placer en fonction de l'intensité du paramètre mesuré. Certaines EVA comportent des termes descriptifs telles que *nul*, *moyen*, *grand*, *très grand*, des termes descriptifs, des graduations.

L'**échelle de Chamoux** (Figure 4) est un exemple d'EVA qui évalue le stress au travail. Elle ne comporte, sur la face visible par le sujet interrogé, que deux informations "*absence de stress au travail*" à sa gauche et "*stress au travail insupportable*" à sa droite.

La face visible par le médecin est, quant à elle, graduée de manière plus précise. Le sujet est considéré comme stressé pour une note à l'EVA strictement supérieur à 60mm.

L'EVA présente de nombreux avantages : c'est un outil **simple et rapide d'utilisation**, utilisable de façon aisée dans la pratique quotidienne. Cette échelle démontre également une **bonne reproductibilité**. [32]

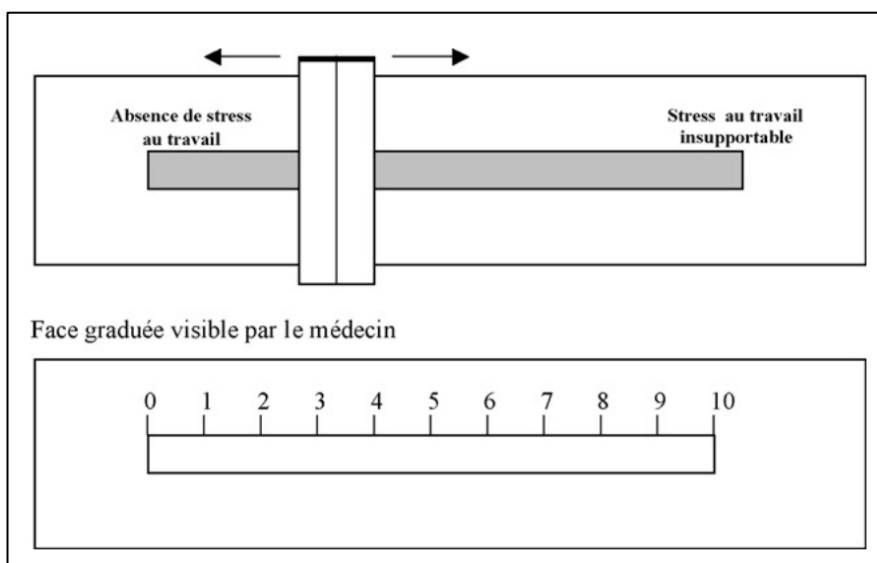


Figure 4 : Échelle de Chamoux. Face antérieure (en haut) et postérieure (en bas). Face non graduée visible par le sujet. Face graduée visible par le médecin

Échelle de mesure du stress perçu : *Perceived Stress Scale (PSS)*

Cette échelle adaptée de Cohen et Williamson (1988) est l'une des plus utilisée pour évaluer la perception du stress.

Elle se base sur **l'approche transactionnelle du stress** de Lazarus et Folkman (1984). Cette approche vise à appréhender les mécanismes psycho-cognitifs du stress. Les tenants de cette approche distinguent 2 types d'évaluation :

- L'évaluation primaire : elle désigne la façon dont un sujet perçoit les exigences d'une situation (urgence, gravité, nature de la menace).
- L'évaluation secondaire consiste, quant à elle, en l'estimation par le sujet de ses ressources et ses capacités à répondre ou non à la situation.

La PSS est une échelle qui peut servir à **l'évaluation secondaire (stress perçu)**. Elle évalue la fréquence avec laquelle les situations de la vie sont généralement perçues comme « menaçantes, c'est-à-dire non prévisibles, incontrôlables, pénibles ».

Elle ne porte pas sur des symptômes de stress, ni sur des événements précis, ni sur des facteurs de stress (ce qui explique la formulation très ouverte de ses items).

Il existe **3 versions** de l'échelle du stress perçu :

- PSS-14 qui comprend 14 items
- PSS-10 qui comprend les items 1 à 3, 6 à 11 et 14 de la version PSS-14 (Figure 5)
- PSS-4 qui comprend les items 2, 6, 7 et 14 de la version PSS-14

Afin de faire le lien entre les trois versions de la PSS, la numérotation des items de la version originale est conservée quelles que soient les versions. L'utilisation de la version PSS-10 est la plus recommandée car c'est elle qui présente les qualités psychométriques les plus satisfaisantes. La version PSS-4 a été développée pour des cas où la mesure du test perçu doit être rapide (par téléphone par exemple).

PERCEIVED STRESS SCALE

The questions in this scale ask you about your feelings and thoughts during the last month. In each case, you will be asked to indicate by circling *how often* you felt or thought a certain way.

Name _____ Date _____

Age _____ Gender (*Circle*): **M** **F** Other _____

0 = Never 1 = Almost Never 2 = Sometimes 3 = Fairly Often 4 = Very Often

- | | |
|--|-------------------|
| 1. In the last month, how often have you been upset because of something that happened unexpectedly? | 0 1 2 3 4 |
| 2. In the last month, how often have you felt that you were unable to control the important things in your life? | 0 1 2 3 4 |
| 3. In the last month, how often have you felt nervous and "stressed"? | 0 1 2 3 4 |
| 4. In the last month, how often have you felt confident about your ability to handle your personal problems? | 0 1 2 3 4 |
| 5. In the last month, how often have you felt that things were going your way? | 0 1 2 3 4 |
| 6. In the last month, how often have you found that you could not cope with all the things that you had to do? | 0 1 2 3 4 |
| 7. In the last month, how often have you been able to control irritations in your life? | 0 1 2 3 4 |
| 8. In the last month, how often have you felt that you were on top of things? | 0 1 2 3 4 |
| 9. In the last month, how often have you been angered because of things that were outside of your control? | 0 1 2 3 4 |
| 10. In the last month, how often have you felt difficulties were piling up so high that you could not overcome them? | 0 1 2 3 4 |

Figure 5 : Version anglaise du questionnaire PSS-10 (Perceived Stress Scale)

Échelle de mesure du stress, de l'anxiété et de la dépression : *Depression Anxiety and Stress Scale (DASS)*

Les études sur la relation entre le stress et la maladie parodontale utilisent pour la grande majorité des questionnaires d'auto-évaluation adaptés à la population visée comme le questionnaire DASS42 (*Depression, Anxiety and Stress Scale*) qui permet d'évaluer à la fois le **stress, l'anxiété et la dépression** d'après trois échelles d'auto-évaluation en 42 questions (Figures 6 et 7) pouvant être réduites à 21 (Figure 8).

Appelée EDAS (Échelle de Dépression, d'Anxiété et de Stress) en français, c'est un outil relativement succinct qui constitue un **outil fiable et valide** de dépistage et d'évaluation de la sévérité des syndromes de dépression, d'anxiété et de stress psychologique dans une population générale. A noter qu'il n'est pas conçu pour dépister des sous-catégories diagnostiques plus précises telle que la phobie sociale, mais pour évaluer la sévérité des symptômes clés de chacun des 3 états psychologiques en question.

EDAS

Nom:

Date:

Veillez lire chaque énoncé et indiquez lequel correspond le mieux à votre expérience au cours de *la dernière semaine*. Indiquez votre choix en encerclant le chiffre qui y correspond (soit 0, 1, 2 ou 3). Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Ne vous attardez pas trop longuement aux énoncés.

L'échelle de notation est la suivante :

- 0 ne s'applique pas du tout à moi
- 1 s'applique un peu à moi, ou une partie du temps
- 2 s'applique beaucoup à moi, ou une bonne partie du temps
- 3 s'applique entièrement à moi, ou la grande majorité du temps

1	Je me suis aperçu(e) que des choses insignifiantes me troublaient.	0	1	2	3
2	J'ai été conscient(e) d'avoir la bouche sèche.	0	1	2	3
3	J'ai eu l'impression de ne pas pouvoir ressentir d'émotion positive.	0	1	2	3
4	J'ai eu de la difficulté à respirer (par exemple, respirations excessivement rapides, essoufflement sans effort physique).	0	1	2	3
5	J'ai eu de la difficulté à initier de nouvelles activités.	0	1	2	3
6	J'ai eu tendance à réagir de façon exagérée.	0	1	2	3
7	Je me suis senti(e) faible (par exemple, les jambes qui allaient se dérober sous moi).	0	1	2	3
8	J'ai eu de la difficulté à me détendre.	0	1	2	3
9	Je me suis trouvé(e) dans des situations qui me rendaient tellement anxieux(se) que j'ai été très soulagé(e) lorsqu'elles ont pris fin.	0	1	2	3
10	J'ai eu le sentiment de ne rien envisager avec plaisir.	0	1	2	3
11	Je me suis aperçu(e) que j'étais assez facilement contrarié(e).	0	1	2	3
12	J'ai eu l'impression de dépenser beaucoup d'énergie nerveuse.	0	1	2	3
13	Je me suis senti(e) triste et déprimé(e).	0	1	2	3
14	Je me suis aperçu(e) que je devenais impatient(e) lorsque j'étais retardé(e) de quelque façon que ce soit (par exemple dans les ascenseurs, aux feux de circulation, lorsque je devais attendre).	0	1	2	3
15	Je me suis senti(e) étourdi(e).	0	1	2	3
16	J'ai eu l'impression d'avoir perdu goût à presque tout.	0	1	2	3
17	J'ai eu le sentiment de ne pas valoir grand chose comme personne.	0	1	2	3
18	J'ai eu l'impression d'être assez susceptible.	0	1	2	3
19	J'ai transpiré de façon perceptible (par exemple, les mains moites) en l'absence de températures élevées ou d'effort physique.	0	1	2	3
20	J'ai eu peur sans bonne raison.	0	1	2	3
21	J'ai eu le sentiment que la vie n'en valait pas la peine.	0	1	2	3

Figure 6 : Questionnaire EDAS (Partie 1)

Rappel de l'échelle de notation :

- 0 ne s'applique pas du tout à moi
- 1 s'applique un peu à moi, ou une partie du temps
- 2 s'applique beaucoup à moi, ou une bonne partie du temps
- 3 s'applique entièrement à moi, ou la grande majorité du temps

22	J'ai trouvé difficile de décompresser.	0	1	2	3
23	J'ai eu de la difficulté à avaler.	0	1	2	3
24	J'ai eu de la difficulté à prendre plaisir à ce que je faisais.	0	1	2	3
25	J'ai été conscient(e) des palpitations de mon cœur en l'absence d'effort physique (sensation d'augmentation de mon rythme cardiaque ou l'impression que mon cœur venait de sauter).	0	1	2	3
26	Je me suis senti(e) abattu(e) et triste.	0	1	2	3
27	Je me suis aperçu(e) que j'étais très irritable.	0	1	2	3
28	J'ai eu le sentiment d'être presque pris(e) de panique.	0	1	2	3
29	J'ai trouvé difficile de me calmer après avoir été contrarié(e) par quelque chose.	0	1	2	3
30	J'ai eu peur d'être déconcerté(e) par une tâche insignifiante mais non-familière.	0	1	2	3
31	J'ai été incapable de me sentir enthousiaste au sujet de quoi que ce soit.	0	1	2	3
32	J'ai trouvé difficile de tolérer des interruptions à ce que je faisais.	0	1	2	3
33	J'ai été dans un état de tension nerveuse.	0	1	2	3
34	J'ai eu le sentiment d'être sans valeur.	0	1	2	3
35	J'ai été intolérant(e) à tout ce qui m'empêchait de faire ce que j'avais à faire.	0	1	2	3
36	Je me suis senti(e) terrifié(e).	0	1	2	3
37	Je n'ai rien pu voir dans l'avenir qui me donnait de l'espoir.	0	1	2	3
38	J'ai eu l'impression que la vie n'avait pas de sens.	0	1	2	3
39	Je me suis aperçu(e) que je devenais agité(e).	0	1	2	3
40	Je me suis inquiété(e) en pensant à des situations où je pourrais paniquer et faire de moi un(e) idiot(e).	0	1	2	3
41	J'ai eu des tremblements (par exemple, des mains).	0	1	2	3
42	J'ai trouvé difficile d'être motivé(e) à commencer des activités.	0	1	2	3

Figure 7 : Questionnaire EDAS-42 (Partie 2)

EDAS21

Nom:

Date:

Veillez lire chaque énoncé et indiquez lequel correspond le mieux à votre expérience au cours de *la dernière semaine*. Indiquez votre choix en encerclant le chiffre qui y correspond (soit 0,1,2 ou 3). Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Ne vous attardez pas trop longuement aux énoncés.

L'échelle de notation est la suivante :

- 0 ne s'applique pas du tout à moi
- 1 s'applique un peu à moi, ou une partie du temps
- 2 s'applique beaucoup à moi, ou une bonne partie du temps
- 3 s'applique entièrement à moi, ou la grande majorité du temps

1	J'ai trouvé difficile de décompresser.				
2	J'ai été conscient(e) d'avoir la bouche sèche.	0	1	2	3
3	J'ai eu l'impression de ne pas pouvoir ressentir d'émotion positive.	0	1	2	3
4	J'ai eu de la difficulté à respirer (par exemple, respirations excessivement rapides, essoufflement sans effort physique).	0	1	2	3
5	J'ai eu de la difficulté à initier de nouvelles activités.	0	1	2	3
6	J'ai eu tendance à réagir de façon exagérée.	0	1	2	3
7	J'ai eu des tremblements (par exemple, des mains).	0	1	2	3
8	J'ai eu l'impression de dépenser beaucoup d'énergie nerveuse.	0	1	2	3
9	Je me suis inquiété(e) en pensant à des situations où je pourrais paniquer et faire de moi un(e) idiot(e).	0	1	2	3
10	J'ai eu le sentiment de ne rien envisager avec plaisir.	0	1	2	3
11	Je me suis aperçu(e) que je devenais agité(e).	0	1	2	3
12	J'ai eu de la difficulté à me détendre.	0	1	2	3
13	Je me suis senti(e) abattu(e) et triste.	0	1	2	3
14	J'ai été intolérant(e) à tout ce qui m'empêchait de faire ce que j'avais à faire.	0	1	2	3
15	J'ai eu le sentiment d'être presque pris(e) de panique.	0	1	2	3
16	J'ai été incapable de me sentir enthousiaste au sujet de quoi que ce soit.	0	1	2	3
17	J'ai eu le sentiment de ne pas valoir grand chose comme personne.	0	1	2	3
18	J'ai eu l'impression d'être assez susceptible.	0	1	2	3
19	J'ai été conscient(e) des palpitations de mon cœur en l'absence d'effort physique (sensation d'augmentation de mon rythme cardiaque ou l'impression que mon cœur venait de sauter).	0	1	2	3
20	J'ai eu peur sans bonne raison.	0	1	2	3
21	J'ai eu l'impression que la vie n'avait pas de sens.	0	1	2	3

Figure 8 : Questionnaire EDAS-21

Echelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister des **troubles anxieux et dépressifs**. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dépression (total D), permettant ainsi l'obtention de 2 scores (note maximale de chaque score = 21). (Figures 9 et 10)

Échelle HAD : <i>Hospital Anxiety and Depression scale</i>	
L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).	
1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)	9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
- La plupart du temps 3	- Jamais 0
- Souvent 2	- Parfois 1
- De temps en temps 1	- Assez souvent 2
- Jamais 0	- Très souvent 3
2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois	10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence
- Oui, tout autant 0	- Plus du tout 3
- Pas autant 1	- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Un peu seulement 2	- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- Presque plus 3	- J'y prête autant d'attention que par le passé 0
3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place
- Oui, très nettement 3	- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2	- Un peu 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1	- Pas tellement 1
- Pas du tout 0	- Pas du tout 0
4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses	12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
- Autant que par le passé 0	- Autant qu'avant 0
- Plus autant qu'avant 1	- Un peu moins qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2	- Bien moins qu'avant 2
- Plus du tout 3	- Presque jamais 3
5. Je me fais du souci	13. J'éprouve des sensations soudaines de panique
- Très souvent 3	- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2	- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1	- Pas très souvent 1
- Très occasionnellement 0	- Jamais 0
6. Je suis de bonne humeur	14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision
- Jamais 3	- Souvent 0
- Rarement 2	- Parfois 1
- Assez souvent 1	- Rarement 2
- La plupart du temps 0	- Très rarement 3
7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)	
- Oui, quoi qu'il arrive 0	
- Oui, en général 1	
- Rarement 2	
- Jamais 3	
8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti	
- Presque toujours 3	
- Très souvent 2	
- Parfois 1	
- Jamais 0	

HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / octobre 2014
© Haute Autorité de Santé – 2014
1

Figure 9 : Version française du questionnaire HAD (*Hospital Anxiété and Depression scale*)

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Figure 10 : Interprétation des résultats de la version française du questionnaires HAD

Ce qu'il faut retenir :

- Le stress fait partie intégrante de la vie : près de 9 français sur 10 éprouvent du stress.
- Le stress constitue "une réaction de défense de l'organisme à un agent d'agression ou à un traumatisme" selon Hans Selye.
- Il faut distinguer "stresseur" ou facteur de stress et "stress" qui constitue la réponse au facteur de stress.
- Le déroulement physiologique de la réponse au facteur de stress se déroule en 3 phases autorégulées par des boucles de rétrocontrôle négatif et est appelé Syndrome Général d'Adaptation.
- L'évaluation cognitive du facteur de stress est à l'origine d'une forte variabilité interindividuelle relevant à la fois du patrimoine génétique et de l'histoire personnelle de l'individu.
- Il existe différents moyens d'évaluation du stress : le dosage de marqueurs biologiques et des échelles d'auto-évaluations.

2. Modifications biologiques : conséquences directes du stress sur l'état bucco-dentaire

2.1. Les conséquences sur l'état dentaire

Le stress possède un impact non négligeable sur l'état dentaire. En effet il entraîne des **modifications qualitatives et quantitatives de la salive** qui joue un **rôle protecteur** des structures bucco-dentaires.

La **salive** est un liquide aqueux et transparent sécrété par les trois paires de glandes salivaires principales présentes dans la bouche de chaque individu ainsi que par les glandes salivaires accessoires. Les **glandes salivaires principales** sont représentées par les glandes **parotides**, les glandes **sub-mandibulaires** et les glandes **sublinguales**. Elles assurent 90% de la sécrétion salivaire tandis que les glandes salivaires accessoires en assurent les 10% restants. En moyenne, les glandes salivaires produisent 1,5 litre de salive quotidiennement mais ceci peut varier d'un individu à l'autre en fonctions de plusieurs facteurs telles que les **hormones**, **le tabac**, **les médicaments** ou **le stress**.

La salive est constituée de 98% d'eau auxquels s'ajoutent différentes substances responsables des **propriétés biochimiques** de la salive sur la santé bucco-dentaire. Parmi elles, se trouvent des protéines, des ions minéraux, du calcium, des fluorures et des phosphates.

La salive joue un **rôle de lubrification** et de **protection des tissus buccaux** ; elle agit comme une **barrière** contre les agents irritants mécaniques, thermique et chimique.

Par ailleurs, elle assure un **rôle de nettoyage** permettant l'élimination des sucres, acides et bactéries présentes dans l'environnement oral.

Sa composition en bicarbonates, phosphates et urée lui permettent d'exercer son **pouvoir tampon**. Le bicarbonate, en diffusant au niveau de la plaque dentaire et en neutralisant les acides assure le rôle tampon le plus important.

Parmi les électrolytes présents dans la salive, le calcium, le phosphate et les fluorures ont une importance particulière dans le **processus de reminéralisation** survenant après la déminéralisation produite par les attaques acides à la surface de l'organe dentaire. La salive étant super-saturée en ions calcium, phosphate et fluorure en comparaison à l'hydroxyapatite présente au sein de l'émail, ces minéraux, principaux constituant de la dent, ne sont donc pas dissous dans la salive tant que le pH de cette dernière reste à un état d'équilibre. Le **pH critique** au-delà duquel l'émail se dissout se situe entre **5,5 et 6,5**.

Lorsque le **débit salivaire est faible**, la **cario-susceptibilité augmente** car le flux salivaire ne permet pas la remontée du pH au-delà du seuil critique. Lorsque le débit salivaire est normal, l'acidité de la plaque est rapidement neutralisée par la salive.

A noter que la salive possède également un **rôle dans la digestion** : elle l'initie en **lubrifiant** le bol alimentaire facilitant ainsi la mastication et la déglutition.

Le stress, l'anxiété et la dépression ont des conséquences sur le flux salivaire et peuvent mener à une **xérostomie** chez les patients. La xérostomie correspond à une sensation de bouche sèche ; c'est le principal symptôme lié à une hyposialie (diminution de la sécrétion salivaire).

En effet dans une étude menée en 2017 par Gholami et son équipe, il a été montré que le stress, l'anxiété et la dépression avait un lien significatif avec une diminution du flux salivaire et la xérostomie. Cette étude s'est intéressée à une population de 247 adultes interrogés par le biais du *Depression Anxiety Stress Scale (DASS)* sur leur niveau d'anxiété et de dépression. Une collecte de salive (produite durant cinq minutes) et un interrogatoire sur la sensation de sécheresse buccale ont également été menés. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que le **DASS était plus important** chez les patients avec un **faible flux salivaire et une xérostomie** plus importante que chez les patients avec un flux salivaire normal et l'absence de sensation de sécheresse buccale. [33]

Ce résultat avait été observé en 2012 par Karama Al-Nuaimy et son équipe. Leur équipe s'est intéressée à la modification du flux et de la composition salivaire entre 2 échantillons de salive prélevés chez des étudiants. Le premier prélèvement a été réalisé avant un important examen et le second, un mois plus tard alors que les étudiants profitaient de leurs vacances d'été. Les résultats de cette étude ont montré une **augmentation significative du flux salivaire** entre le premier et le deuxième prélèvement.

Cette même étude a également permis de mettre en évidence une modification de la composition salivaire. A titre d'exemple, entre le premier et le deuxième prélèvement, les chercheurs ont identifié une **augmentation de la composition en calcium de 78,5%**. [34]

Le calcium étant un électrolyte qui joue un rôle important dans la **reminéralisation** et la santé bucco-dentaire.

En ce qui concerne l'impact du stress sur le pH salivaire, une étude a été menée en 2014 par Cohen et son équipe. Des prélèvements salivaires réalisés avant et après un examen ont montré une augmentation du pH salivaire entre le 1er et le 2ème prélèvement, c'est à dire une **diminution de l'acidité salivaire en parallèle d'une diminution du niveau de stress éprouvé** par les étudiants [35].

En 2020, Said et al. ont mené une étude sur une population d'étudiants répartis en 3 groupes en fonction de leur niveau d'anxiété, afin d'évaluer la modification de leur pH salivaire "au repos" et dans un état d'anxiété. Les résultats de ces travaux ont montré une **diminution du pH salivaire lorsque l'on passe de l'état de repos à l'état de stress**, et ceci a été observé dans les 3 groupes peu importe le niveau basal d'anxiété éprouvé par les étudiants (groupe I: fort niveau d'anxiété, II: niveau d'anxiété modéré, III: faible niveau d'anxiété). [36]

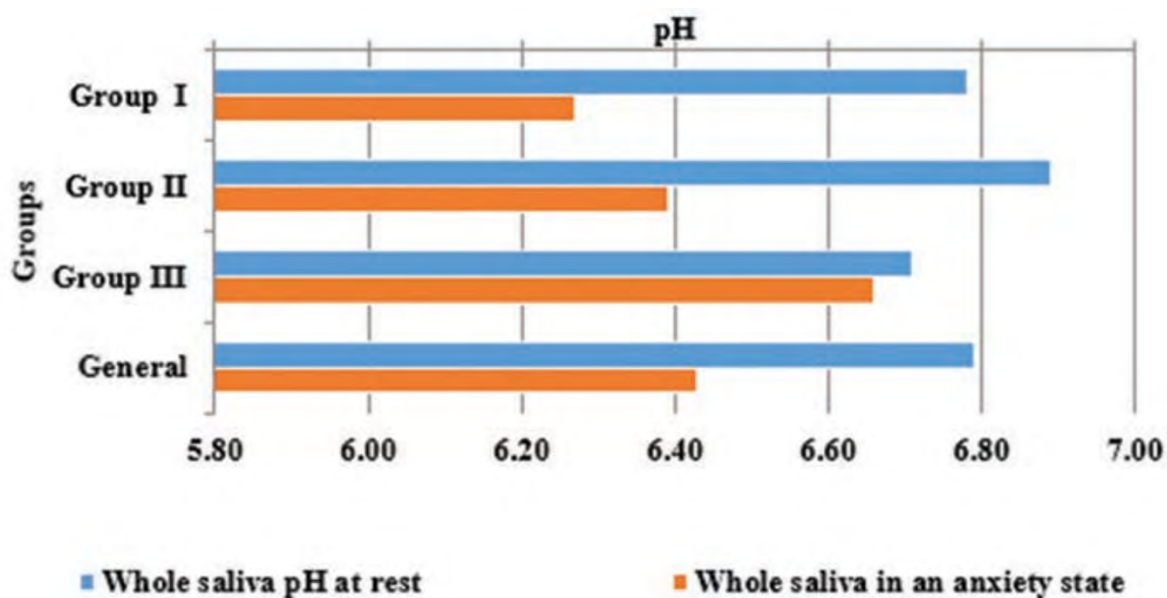


Figure 12 : Modification du pH salivaire au repos et en situation de stress dans trois groupes d'individu (groupe I: fort niveau d'anxiété; groupe II: niveau d'anxiété modéré; groupe III: faible niveau d'anxiété) - Résultat de l'étude de Said et al (2010) [36]

Les résultats de ces différentes études sont résumés dans le tableau suivant (Figure 13).

Auteur	Type de stress étudié	Résultats observés
Karama, 2012	Stress académique	Diminution significative du flux salivaire entre le 1er prélèvement réalisé hors période d'examen et le 2nd réalisé en période d'examen Diminution de la composition salivaire en calcium de 78,5% entre le prélèvement réalisé hors période d'examen et celui réalisé en période d'examen
Cohen, 2014	Stress académique	Augmentation de l'acidité salivaire en période d'examen
Gholami, 2016	Stress chronique évalué selon de DASS (Depression, Anxiety and Stress Scale)	DASS plus important chez les patients ayant un faible flux salivaire et une xérostomie (sensation de bouche sèche)
Said, 2020	Stress académique	Diminution du pH salivaire chez les étudiants lorsqu'ils passent d'un état de repos à une situation de stress

Figure 13 : Tableau récapitulatif des résultats des études citées portant sur la corrélation entre le stress et les propriétés salivaires

Par conséquent, les résultats apportés par les études précédemment cités concernant l'impact du stress sur le flux, la composition et le pH salivaire permettent de comprendre que chez un individu stressé, la **salive ne joue plus son rôle protecteur de la cavité buccale** et en particulier de l'organe dentaire de manière optimale augmentant ainsi la **cario-susceptibilité**.

2.2. Les conséquences sur l'état des muqueuses

2.2.1. *Différentes pathologies de la muqueuse orale impactées par le stress*

Il existe de nombreuses pathologies de la muqueuse orale pouvant être liées au stress. Parmi celles-ci nous pouvons citer la candidose, le lichen plan buccal, la stomatite aphteuse récurrente, l'herpès labial.

Le stress et la candidose buccale

La **candidose** est une **infection fongique opportuniste** de la cavité buccale. Elle est due à un champignon du groupe des levures du genre *Candida*.

Plusieurs facteurs de risque sont responsables du passage de l'état saprophyte à l'état pathogène des *Candida* de la cavité buccale. L'ensemble de ces facteurs est responsable d'un **déséquilibre de l'écologie microbienne** de la cavité buccale et/ou d'une **diminution des défenses immunitaires**.

Le stress chronique étant à l'origine d'une diminution des capacités immunitaires de l'hôte, c'est par ce biais qu'un individu stressé est plus à risque de développer cette pathologie par rapport à un individu éprouvant un niveau de stress inférieur.

Par ailleurs, parmi les facteurs de risque des candidoses buccales, figurent aussi l'**hyposialie** et une **hygiène bucco-dentaire insuffisante** qui sont, elles aussi, impactées par le stress.

Le stress et le lichen plan buccal

Le lichen plan est une **maladie inflammatoire d'évolution chronique et récidivante**. Elle est caractérisée par des lésions ubiquitaires intéressant les muqueuses (buccales et génitales), la peau et/ou les phanères (ongles, follicules pileux).

L'étiopathogénie du lichen plan est mal connue. Le lichen plan buccal est idiopathique contrairement aux réactions lichénoides. On distingue le lichen plan idiopathique des réactions lichénoides (de contact, maladie du greffon contre l'hôte, médicamenteuse) car ces dernières régressent généralement avec la suppression de la cause.

Selon les auteurs, le stress serait un facteur favorisant des poussées de lichen plan.

En 2004, Chaudhary mène une étude afin de mettre en évidence l'impact du stress sur la survenue de lichen plan oral. Les résultats de cette dernière montrent des **niveaux de stress et d'anxiété** (mesurés par le biais du HAD et du General Health Questionnaire) **significativement supérieurs** chez les patients atteints de lichen plan oral par rapport aux individus du groupe contrôle. [37]

De même, en 2011, Ebrahimi et al montrent que les **patients atteints de lichen plan oral** affichent **plus de stress** que le groupe contrôle qui ne présente aucune lésion de la muqueuse orale. [38]

Le stress et le virus de l'herpès HSV (*Herpes Simplex Virus*)

HSV ou *Herpes Simplex Virus* appartient à la famille des *Herpesviridae*.

Il existe 2 types antigéniques de l'HSV. Le virus *Herpes Simplex* de Type 1 (HSV-1) est associé à des infections oro-faciales tandis que le virus *Herpes Simplex* de Type 2 (HSV-2) est à l'origine d'infections génitales. HSV-1 et HSV-2 ont des physiopathologies similaires. Les HSV sont des virus dermo-neurotropes. Le premier contact avec le virus, également appelé **primo-infection**, est associé à une **multiplication virale locale** associée ou non à des signes cliniques. Alors que la réponse immunitaire non spécifique contrôle la réplication virale localement, le virus infecte les terminaisons nerveuses des neurones sensitifs.

Les néo-capsides virales sont alors acheminées par voie rétro-axonale centripète jusqu'au noyau des corps cellulaires neuronaux des ganglions sensitifs loco-régionaux correspondant au territoire de la porte d'entrée de l'infection pour l'entrée en **phase de latence** (ganglion de Glasser après primo-infection orale ou ganglions sacrés après primo-infection génitale). Lors de la latence, le génome viral (ADN) persiste dans le noyau cellulaire sans s'intégrer au génome cellulaire. L'infection latente permet au virus d'échapper au système immunitaire, aux anti-viraux et de persister à vie chez l'hôte infecté. A partir de cet état de latence, des **réactivations** sont possibles, à l'origine de réinfections endogènes et sont associées soit à des excrétion asymptomatique assurant la transmission virale et l'infection à nouveau de l'hôte, soit à des signes cliniques (**récurrence**).

La réactivation virale peut-être consécutive à certains stimuli tels que la **fatigue, l'exposition solaire, l'immunodépression et le stress**.

Au cours des réactivations, les nouveaux prions produits regagnent les territoires cutanéomuqueux initialement infectés par voie axonale centrifuge. Ces cycles alternant les états de latence et de réactivation virale persistent tout au long de la vie de l'individu infecté.

Il existe une relation entre le stress psychologique, le développement, la durée et la récurrence d'infection herpétique.

La réponse immunitaire cellulaire joue un rôle important dans le contrôle de la physiopathologie à la fois dans l'infection herpétique mais également dans l'expression et/ou la réplication du virus latent. Quand la réponse immunitaire est impactée par le stress, un ou plusieurs virus de l'herpès peuvent être réactivés et les infections herpétiques sont souvent plus sévères [7]

Des modèles de souris ont été développés pour étudier l'effet du stress sur la physiopathologie du virus HSV latent. Ces études ont mis en évidence que le stress augmentait le **développement et la sévérité de l'infection HSV** mais supprimait également la **mémoire des lymphocytes T cytotoxiques** spécifiques de ce virus. [39] [40] [39] [41]

Par ailleurs, une étude de Padgett en 1998 s'est intéressée au lien entre le stress et la réactivation du virus HSV-1. Des souris infectées par le virus HSV-1 et soumise à un stresser montrent une **réactivation du virus latent** tandis que les souris infectées mais non-stressées constituant le groupe contrôle ne montrent pas de réactivation du virus. [42]

Stress et stomatite aphteuse récurrente

La stomatite aphteuse récurrente est la forme la plus courante d'ulcération de la muqueuse buccale. C'est une maladie fréquente qui touche au moins 10% de la population et dans laquelle des aphtes apparaissent sur la muqueuse buccale.

Les aphtes buccaux sont des ulcérations de petite taille, de forme arrondie ou ovalaire. Généralement, elles évoluent spontanément en 8 à 10 jours sans laisser de séquelles. Bien que bénignes, ces ulcérations peuvent tout de même s'avérer très douloureuses et gênantes dans le quotidien, amenant parfois le patient à consulter en urgence.

La lésion élémentaire de la stomatite aphteuse récurrente est l'aphte vulgaire. Il s'agit d'ulcères douloureux, peu profonds, arrondis ou ovoïdes bordés par un halo inflammatoire rougeâtre. Le fond de la lésion est jaune-grisâtre avec un aspect pseudomembraneux. Ces caractéristiques sont spécifiques de la phase d'état mais sont modifiées par la cicatrisation progressive de la lésion. La seule différence qu'il existe entre l'aphte vulgaire et la stomatite aphteuse récurrente est le caractère récidivant. Les premiers épisodes surviennent généralement durant l'enfance ou l'adolescence et la sévérité et la fréquence des crises diminuent avec l'âge. Une survenue tardive doit faire suspecter une maladie sous-jacente ou une cause médicamenteuse. La stomatite aphteuse récurrente peut se manifester sous la forme d'ulcères uniques ou multiples (auquel cas ils sont nettement séparés ou organisés en grappe).

La douleur due aux ulcérations peut gêner l'occlusion, l'alimentation et la déglutition selon la localisation de la lésion.

Les récurrences altèrent la qualité de vie des patients qui perçoivent généralement des prodromes sous forme de brûlures ou piqûre dans la zone où l'aphte apparaîtra quelques heures plus tard.

Les ulcérations siègent au niveau de la muqueuse non kératinisée et mobile (lèvres, face interne de joue, plancher buccal, face ventrale et latérale de la langue, piliers amygdaliens). Les muqueuses buccales kératinisées telles que le palais, la face dorsale de la langue et la gencive attachée, ne sont que très rarement atteintes. Lorsque les crises se rapprochent, elles peuvent se succéder de manière continue : tandis que les premiers aphtes cicatrisent, les suivants réapparaissent.

Faute de test spécifique, le diagnostic de stomatite aphteuse récurrente repose sur 2 éléments: une **histoire d'ulcères récidivants** apparus au cours de l'enfance ainsi que la **présence d'ulcères typiques** à l'examen clinique. Par ailleurs, le diagnostic de stomatite aphteuse récurrente est retenu qu'en cas **d'aucun autre symptôme** ou signes systémique du fait que celle-ci peut s'intégrer dans le tableau de plusieurs maladies du système. Par exemple, la présence d'ulcérations génitales associées à la SAR fera rechercher une maladie de Behcet.

D'origine multifactorielle, l'étiologie ainsi que le mécanisme de ces lésions ulcéreuses idiopathiques, pourtant fréquentes et très étudiées dans la littérature scientifique, restent méconnus. Néanmoins, des **facteurs héréditaires, nutritionnels, infectieux et psychologiques** lui ont été associés et des cytokines telles que l'IL-2, IL-10 et en particulier les TNF-alpha semblent jouer un rôle.

Des études menées par Ship (1972), Miller (1977) ont montré que chez les personnes soumises au stress ainsi que chez les étudiants en période d'examen, la prévalence de la stomatite aphteuse récurrente pouvait atteindre 60%. [43] [44]

Dans une étude cas-contrôles menée en 2009, De Barros Gallo a étudié l'influence du stress psychologique sur la manifestation de la stomatite aphteuse récurrente. Les résultats de cette étude ont révélé un **niveau de stress plus important** dans le groupe de patients présentant la stomatite aphteuse récurrente par rapport au groupe contrôle. Ainsi le stress psychologique semble jouer un rôle dans cette pathologie ; d'avantage en tant que **facteur de risque** plutôt que cause de la maladie. [45]

2.2.2. Impact du stress sur l'état des muqueuses par augmentation du temps de cicatrisation

Le **processus de cicatrisation** se fait en différentes phases : l'**hémostase**, l'**inflammation**, la **prolifération** et le **remodelage**.

Lors de la phase initiale d'hémostase ont lieu une vasoconstriction et une coagulation sanguines. Au cours de cette étape, on a une **activation des plaquettes** et la libération de **facteur de croissance dérivés des plaquettes** (*Platelet Derived Growth Factor*) ainsi que la libération de **facteurs de chimiotactisme** par les cellules altérées.

Lors de la seconde phase d'inflammation, une vasodilatation a lieu afin de fournir une augmentation du flux sanguins vers le tissu lésés permettant l'arrivée sur le site des **cellules de l'inflammation**.

Les cytokines et chimiokines telles que l'IL-1 α , IL-1 β , TGF β , VEGF, TNF et CXCL8 (appelé aussi IL-8) sont importantes pour ces étapes initiales de la cicatrisation. Ces facteurs ont un **rôle de chimiotactisme**, promouvant la **migration des neutrophiles, macrophages et monocytes** afin d'éliminer, sur le site lésé, les **cellules altérées** ainsi que les **micro-organismes pathogènes**.

La phase suivante est une phase de prolifération. Celle-ci implique le **recrutement et la réplication** de cellules nécessaires à la régénération tissulaire telles que les fibroblastes. Au cours de cette phase, on assiste également à une néo-angiogénèse.

La dernière étape est une étape de remodelage tissulaire ; elle s'étend sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. Au cours de cette étape, le collagène de type III produit par les fibroblastes est remplacé par un collagène de type I plus stable.

Ainsi, le processus de guérison constitue une **cascade** et le succès des étapes tardives de cicatrisation dépend largement des étapes initiales. [7]

La fonction immunitaire joue un rôle clé dans les premiers temps de cette cascade. **L'Interleukine 8** (IL-8 ou CXCL8) et les **cytokines pro-inflammatoires** telles que l'IL-1 et le TNF sont **essentiels** : elles **protègent la plaie contre l'infection** et prépare les tissus endommagés en **recrutant et activant les cellules phagocytaires**.

Par ailleurs, les cytokines libérées par les cellules recrutées **régulent la capacité des fibroblastes** et des **cellules épithéliales à réparer les dommages tissulaires** [7]

L'interleukine 1 (IL-1) qui est produite lors de la lésion tissulaire, peut réguler la **production, la libération et l'activation de métallo-protéases** qui sont importante dans **l'élimination des tissus endommagés et le remodelage de la plaie**. IL-1 régule également la **fonction de chimiotactisme** et de **production de collagène** par les fibroblastes. Elle stimule enfin la production d'autres cytokines impliquées dans la cicatrisation telles que l'IL-2, IL-6 et CXCL8. Un déficit en IL-1 aura donc de lourdes conséquences sur la cascade de cicatrisation.

Le stress dérégule la production de cytokines pro-inflammatoires qui sont importantes dans le processus de cicatrisation ce qui a pour conséquence **d'augmenter le délai de cicatrisation**. [46]

Une étude menée par Kiecolt Glaser, Marucha et leurs équipes en 1995 a pu montrer que le délai de cicatrisation chez des femmes soumise à un stress chronique lié à la prise en charge d'un proche souffrant d'Alzheimer était **24% plus long** que chez un groupe contrôle semblable d'un point de vue sociodémographique. [47]

Dans une autre étude, Marucha en 1998, s'intéresse à la vitesse de cicatrisation d'une plaie réalisée au niveau du palais dur chez des étudiants 3 jours avant des examens importants ou durant les vacances d'été (groupe contrôle). La cicatrisation de la plaie a pris en moyenne **40% plus de temps** lorsque celle-ci était réalisée avant les examens par rapport à la durée de cicatrisation de la plaie réalisée pendant les vacances d'été. Aucun étudiant n'a guéri aussi vite pendant les examens que pendant les vacances. [48]

En 1998, les recherches de Padgett sur des modèles de souris confirment les résultats obtenus chez l'Homme en ce qui concerne l'impact du stress sur la cicatrisation. Les souris soumises à un stress de rétention montrent une cicatrisation en moyenne **27% plus lente** que les souris du groupe contrôle non stressées chez qui la même plaie par punch biopsie a été réalisée. Cette étude a également permis de mettre en évidence une **infiltration monocytaire** sur le site de la lésion **significativement moindre** chez les souris stressées que chez les souris non stressées aux jours 1 et 3 après la punch biopsie.

De plus, le taux de glucocorticoïdes dans le sérum des souris stressées s'est révélé 4 fois plus important que chez les souris contrôles.

Enfin, le **blocage des récepteurs glucocorticoïdes** chez les souris stressées par un antagoniste a permis de **rétablir le délai de cicatrisation** avec un retour à celui qui était observé chez les souris non stressées. Les résultats de cette étude confirment que la dérégulation de l'homéostasie neuroendocrine induite par le stress a un impact sur les étapes précoces de la cicatrisation. [49]

De hauts niveaux de glucocorticoïdes ont différents effets sur le processus de cicatrisation. Par exemple, ils semblent **ralentir la cicatrisation** en altérant localement les niveaux de **cytokines pro-inflammatoires**.

Hubner et al montrent que l'induction précoce et forte de l'expression d'IL-1alpha, IL-1 β et TNF sur le site lésé est **significativement diminué après prétraitement des souris par glucocorticoïdes**. [50]

Des études chez l'Homme par DeRijk et al. (1997) ont également montré que **l'augmentation de glucocorticoïdes** induite par le stress peut transitoirement **supprimer la production d'IL-1 β , TNF et PDGF**. Ainsi une dérégulation de la sécrétion de glucocorticoïdes liée à un stress chronique constitue une voie évidente par laquelle le stress altère le processus de cicatrisation. [51]

Cole King en 2001, s'intéresse à l'impact des facteurs psychologiques sur la cicatrisation de plaies chroniques. Les résultats montrent que la relation entre vitesse de cicatrisation et anxiété et dépression telles que mesurées à l'aide du score HAD est statistiquement significative : la **vitesse de cicatrisation diminue** quand les **scores d'anxiété et de dépression augmentent**. [52]

En 2003, Broadbent réalise une étude s'intéressant aux effets d'un stress psychologique sur les étapes précoces d'une cicatrisation post-chirurgicale. La population est composée de 47 sujets devant subir une opération pour hernie inguinale et ayant été soumis à un questionnaire standardisé permettant d'évaluer leur stress psychologique ainsi que leurs inquiétudes vis-à-vis de l'opération à venir.

Un prélèvement de fluide au niveau de la plaie est réalisé 20h après l'opération dans le but de doser l'IL-1, l'IL-6 et les MMP9 (Métallo-protéinases matricielles 9).

Les résultats de cette étude ont montré qu'un **fort stress préopératoire** prédit significativement un **bas niveau d'IL-1 dans le fluide cicatriciel**. Une forte inquiétude vis-à-vis de l'opération prédit un **bas niveau de métallo-protéinase matricielles telle que MMP9** dans le fluide cicatriciel, ainsi qu'une **reprise plus douloureuse, plus faible et plus lente**. [53]

En conclusion, le stress psychologique nuit à la réponse inflammatoire et aux processus de dégradation matricielle survenant dans la plaie immédiatement après une chirurgie. Ces résultats augmentent la connaissance sur l'influence du stress sur les tissus conjonctifs et suggèrent qu'en pratique, la **réduction du niveau de stress** des patients peut **améliorer la cicatrisation et la récupération post-chirurgicale**.

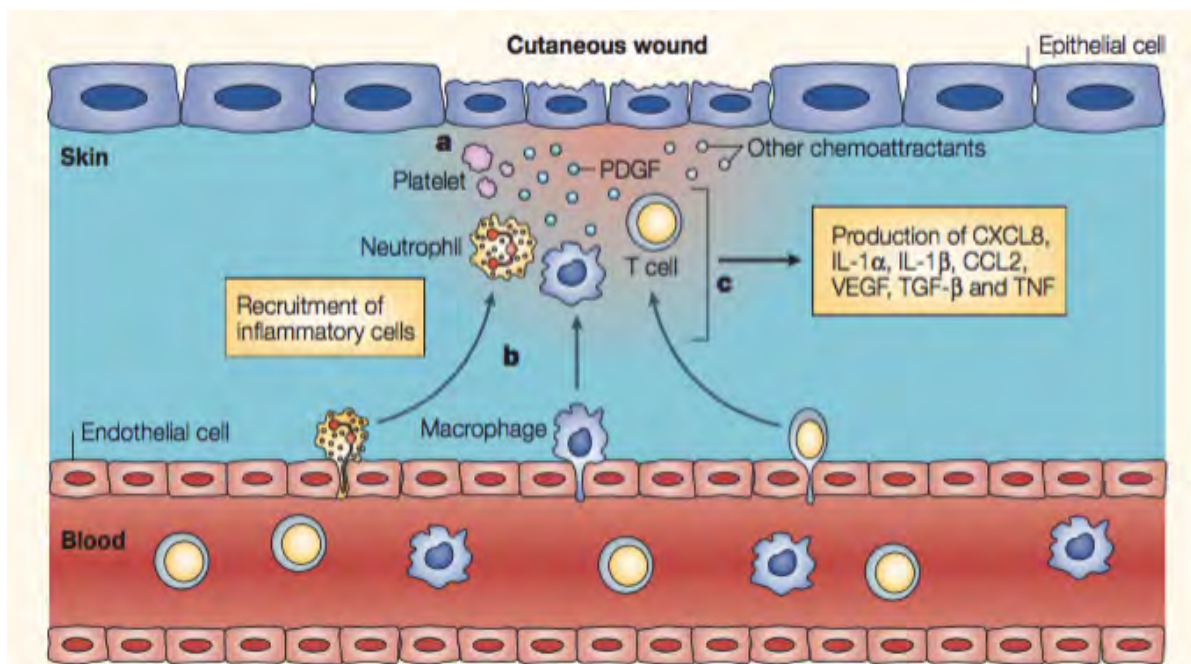


Figure 16 : Influence du stress sur la réponse des cytokines pro-inflammatoires dans le processus de cicatrisation [54]

Le stress peut influencer les réponses des cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle clé dans les premiers stades de la cicatrisation (premières 24 heures) via la **dérégulation** à la fois des **cytokines** sécrétées sur le site de la plaie et du **recrutement et activation des leucocytes** circulant sur le site.

Si l'on considère une plaie cutanée par exemple, les plaquettes sanguines au niveau du site lésé produisent du PDGF. D'autres chimio-attractants sont sécrétés par les cellules altérées. Un gradient de concentration est ainsi créé avec de hauts niveaux de chimio-attractants au niveau du site attirant ainsi les cellules immunitaires telles que les neutrophiles et les macrophages. Ces cellules ont un rôle important dans les premiers stades de la cicatrisation. Par exemple, les neutrophiles nettoient le site des bactéries et, avec les macrophages activés, phagocytent les bactéries et produisent des cytokines qui vont permettre la croissance des fibroblastes. Les leucocytes traversent ensuite la barrière endothéliale des vaisseaux sanguins pour se rendre au niveau de la plaie, où une fois activés prolifèrent, produisent et libèrent des cytokines et chimiokines telles que IL-1 α , IL-1 β , CXCL8, TGF, VEGF, TNF au niveau du site. Ces cytokines continuent d'opérer comme des chimio-attractants afin de maintenir l'arrivée des cellules immunitaires au niveau du site. La phase proliférative de la cicatrisation implique la réplication des cellules nécessaires pour la régénération tissulaire et la croissance vasculaire.

Ainsi la ***down régulation de la réponse inflammatoire précoce*** induite par une augmentation de la concentration en cortisol du sérum permet d'expliquer comment le **stress affecte la cicatrisation**. (Figure 16)

2.3. Les conséquences sur l'état parodontal

2.3.1. *La maladie parodontale*

La maladie parodontale est une **maladie infectieuse multifactorielle** qui se manifeste par **l'inflammation du parodonte** qui constitue le tissu de soutien de la dent.

Le parodonte est un organe dont la mission est de maintenir les dents solidement et durablement attachées aux maxillaires et de les mettre en relation avec le reste de l'organisme.

Il est constitué par l'ensemble de **quatre tissus** :

- La gencive : unité fonctionnelle comprenant le tissu conjonctif gingival recouvert de ses épithéliums
- Le ligament alvéolodentaire ou desmodonte
- Le ciment
- L'os alvéolaire

Lorsque l'on s'intéresse à la maladie parodontale, on distingue la **gingivite** et la **parodontite**. La gingivite correspond à une inflammation des **tissus superficiels**, à savoir l'épithélium et le tissu conjonctif gingival, sans atteindre les tissus parodontaux profonds que sont le ligament alvéolodentaire, le ciment et l'os parodontal. Il n'y a pas de perte d'attache, ni de perte osseuse alvéolaire. Lorsqu'elle n'est pas traitée, la gingivite peut évoluer en parodontite.

La parodontite constitue une inflammation des **tissus parodontaux profonds** cités précédemment. Elle se manifeste par une perte d'attache (migration de l'attache épithéliale en direction apicale le long de la racine entraînant la création d'une poche parodontale), une altération du ciment et une perte osseuse alvéolaire.

La parodontite et la gingivite peuvent être **localisées** ou **généralisées**.

L'étiologie principale de la maladie parodontale est la plaque dentaire et plus précisément les micro-organismes présents dans celle-ci. En revanche, il existe de nombreux facteurs de risques impliqués dans la maladie.

On distingue les **facteurs de risques locaux** et les **facteurs de risques généraux et comportementaux**.

En ce qui concerne les facteurs de risque locaux, on peut citer le **tartre**, les **particularités anatomiques** (malpositions dentaires par exemple), la **présence d'appareils orthodontiques** favorisant la **rétenion de plaque** et modifiant l'environnement microbien.

Les facteurs de risques généraux et comportementaux sont capables **d'altérer la réponse inflammatoire et immunitaire** ainsi que l'équilibre qui doit exister entre l'hôte et les bactéries présentes au sein de la cavité buccale.

On peut citer les **maladies métaboliques** telles que le diabète, les maladies entraînant un **déficit immunitaire**, les **hormones**, certains **médicaments**, mais également, l'**âge**, le **sexe**, des **facteurs ethniques**, les **conditions socio-économiques**, le **stress**, le **tabac**.

2.3.2. Impact du stress sur la flore bactérienne orale

Nous avons précédemment mis en évidence que le stress pouvait avoir un impact sur les performances immunitaires et qu'il pouvait, chez un individu soumis à un agent stressant, perçu comme tel, être à l'origine d'un état d'immunodépression relatif par rapport à un individu non soumis à une telle menace.

Par ailleurs, en 1992, Lyte et son équipe et plus récemment Robert et al. se sont intéressés à **l'effet des catécholamines sur la croissance in vitro de différentes souches bactériennes**. L'addition de catécholamines dans un milieu contenant des cultures de bactéries gram négatif a pour conséquence une forte croissance de ces dernières selon Lyte [55]

Roberts a, quant-à-lui, mis en évidence que la supplémentation du milieu en catécholamines pouvait avoir des conséquences variables sur la croissance des bactéries (étude menée sur 43 espèces de bactéries parodontales) : des effets positifs sur les bactéries du complexe jaune et des effets négatifs sur les bactéries du complexe rouge. [56]

Est alors né le concept **d'endocrinologie microbienne** qui soutient que les bactéries de l'écosystème parodontal peuvent **utiliser les hormones produites par l'hôte** afin de **promouvoir leur croissance**, leur **processus de pathogénicité** ainsi que le **développement de maladies infectieuses**. [57] [56]

Ces études se sont basées sur le fait que, chez un individu soumis à un stress, le taux de catécholamines peut se trouver multiplié par dix par rapport à celui retrouvé chez un individu non stressé. [56]

De nombreuses bactéries parodonto-pathogènes sont capables de reconnaître les hormones du stress, d'y répondre, voire même de les utiliser afin de s'adapter à leur environnement, impactant ce que l'on appelle le "**quorum sensing**".

Ce terme désigne les mécanismes de signalisation chimique intercellulaires et inter-bactériennes, permettant aux bactéries de **répondre à des molécules du système hormonal**. Par ce biais les bactéries ont la capacité de **modifier l'expression de leurs gènes**, leur **croissance** ou encore leur **virulence**.

De plus, une récente revue de la littérature a montré que l'augmentation des taux circulants d'adrénaline et de noradrénaline, les deux catécholamines liées au stress, aurait la capacité d'influencer la croissance de bactéries anaérobies parodontopathogènes présentes dans le biofilm sous-gingival, telles que *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia* ou encore *Actinomyces naeslundii*. Cette même étude a aussi démontré que l'adrénaline et la noradrénaline pouvaient augmenter l'expression de facteurs de virulence de plusieurs espèces bactériennes dont *Porphyromonas gingivalis*. [58]

En ce qui concerne l'impact du cortisol, une étude *in vitro* a montré que la croissance de *Porphyromonas gingivalis* est augmentée de façon dose-dépendante en présence de cette hormone du stress. [59]

Mais l'influence du cortisol sur les bactéries parodontopathogènes ne se limite pas à une augmentation de la croissance bactérienne.

Une étude de 2018 a en effet prouvé que cette hormone glucocorticoïde influence et modifie les profils d'expression du microbiome bactérien oral menant vers une **surreprésentation des gènes associés à la protéolyse**, mécanisme associé à la **profondeur des poches parodontales** et donc à la **progression de la maladie parodontale**. [60]

Ainsi, les micro-organismes sont capables d'utiliser les hormones dérivées de l'hôte pour **moduler leur croissance et leur virulence** : la composition du biofilm peut donc être modifiée par le stress.

2.3.3. Effet du stress sur la destruction parodontale

Au déclenchement d'une situation stressante, le cortisol agit à l'image d'une molécule anti-inflammatoire et immunosuppressive, en empêchant non seulement l'accumulation des cellules immunitaires telles que les lymphocytes T, les cellules *Natural Killer* ou les macrophages au niveau des sites inflammatoires, mais aussi en inhibant la cascade de la réponse immunitaire innée, la production de cytokines et la sécrétion des immunoglobulines sécrétoires A et G (IgA et IgG).

Cependant, lorsque le stress perdure, l'élévation du cortisol se chronicise et cette hormone **perd progressivement sa capacité d'inhibition des réponses inflammatoires** déclenchées par le système immunitaire, ce qui va permettre de prolonger la destruction inflammatoire au sein du parodonte. [31]

En parallèle, l'inhibition des IgA et IgG va aboutir à une prolifération bactérienne incontrôlable favorisant ainsi le développement de la maladie parodontale.

De plus, le cortisol et l'adrénaline, les deux marqueurs du stress les plus connus, interviennent aussi dans les fonctions métaboliques en induisant une hyperglycémie ayant des répercussions pro-inflammatoires pour de nombreux types cellulaires comme les monocytes, les fibroblastes ou encore les cellules épithéliales.

Enfin, les catécholamines libérées par le stress renforcent l'effet immunosuppresseur et agissent sur les prostaglandines et les protéases, qui vont à leur tour favoriser la destruction parodontale.

Le stress psychologique et l'incapacité du patient à le contrôler sont reconnus comme facteurs de risque avérés pour les **formes ulcéro-nécrotiques** des maladies parodontales depuis les années 1990. [61]

En revanche, le rôle de l'état psychologique sur les autres formes d'atteintes parodontales a fait l'objet de plus de retenue dans la littérature à la même époque. Mais ces dernières décennies, plusieurs revues systématiques de la littérature ont conclu que le stress et un comportement d'adaptation inadéquat face au stress représentent des facteurs de risque non négligeables des maladies parodontales. [62] [63] [64].

Si cette question a fait débat c'est entre-autres parce qu'il existe plusieurs formes de stress qui vont impacter différemment la réponse de l'hôte. Le **stress académique** conduit par exemple à une **détérioration de l'état gingival** accompagnée d'une **augmentation significative des taux de cytokines pro-inflammatoires** telles que les interleukines IL-1 β et IL-6 dans le fluide gingival chez les sujets soumis à un examen scolaire. [65]

Une étude a montré que l'inflammation gingivale consécutive à un stress académique est concomitante à une augmentation du cortisol salivaire, et ce même dans les sites présentant une hygiène orale parfaite [66]. Cependant, il est à noter que le stress académique touche des patients jeunes dont l'inflammation n'intéresse que le parodonte superficiel sans destruction du parodonte profond. Ainsi, dans ces études nous n'observons ni perte d'attache ni lyse osseuse.

En revanche, le **stress au travail et le stress lié aux contraintes financières** sont statistiquement associées à la **perte dentaire, la perte d'attache, la résorption osseuse alvéolaire et le saignement au sondage** [67] [68]

Une étude rapporte même que le risque d'être atteint de parodontite serait **7,5 fois plus important** chez un individu soumis à un stress professionnel en comparaison avec ceux rapportant une absence de stress au travail [69]

En ce qui concerne le **stress lié aux évènements majeurs de la vie** comme un mariage, la perte de son emploi ou le décès d'un conjoint, ils semblent accroître le **risque de développer une maladie parodontale**. Par exemple, le veuvage augmenterait significativement le risque de survenue de maladie parodontale sévères avec un OR variant de 2,69 à 3,38 selon les études [63] [70].

Une étude cas-témoins a aussi montré que la parodontite était associée aux évènements majeurs de la vie, au nombre d'évènements négatifs de la vie survenus dans l'année et au chômage [71].

Dans une étude sur l'impact du stress chronique sur la parodontite, les auteurs ont prouvé que le **niveau de cortisol salivaire** était corrélé au **niveau moyen de perte d'attache**, au **nombre de perte d'attache sévère** et au **nombre de poches parodontales**.

Ainsi le niveau de cortisol serait associé à **l'étendue et à la sévérité** de la parodontite [72].

L'association entre le nombre de dents perdues et les marqueurs salivaires du stress tels que la chromogranine A, le cortisol et l'alpha-amylase salivaire a été rapportée dans une autre étude. Après ajustement, cette étude montre une corrélation positive entre le niveau de cortisol salivaire et le nombre de sites présentant une perte d'attache >5mm. Les niveaux de cortisol étant corrélés dans cette étude au niveau de stress défini d'après l'échelle d'auto-évaluation Derogate's stress profile [73].

Le stress pourrait donc être associé à la maladie parodontale par ses mécanismes physiologiques. Mais l'effet du stress psychosocial sur la maladie parodontale dépend aussi de la **capacité de la personne stressée à gérer les facteurs de stress**.

Une étude épidémiologique transversale a en effet montré que les effets du stress psychosocial sur la maladie parodontale peuvent être modulés par **des comportements d'adaptation** adéquats. Dans cette étude, les patients stressés dont la capacité d'adaptation était basée sur l'émotion avaient un risque plus élevé de présenter des pertes d'attache sévères (OR = 2,24) et une résorption osseuse plus importante (OR = 1,91) que les patients stressés ayant une meilleure stratégie d'adaptation [68].

Les résultats de l'ensemble de ces études sont résumés dans le tableau ci-dessous. (Figure 17).

Auteur	Type de stress étudié	Résultats observés
Marcenes et Sheiham, 1992	Stress au travail	Perte dentaire, perte d'attache, résorption osseuse alvéolaire, saignement au sondage
Genco, 1998	Stress lié aux contraintes financières	
Croucher, 1997	Stress lié aux événements négatifs de la vie, stress lié au chômage	Augmentation du risque de survenu de parodontite
Deinzer, 1999	Stress académique	Augmentation du cortisol salivaire Augmentation de l'inflammation gingivale
Hilgert, 2006	Stress évalué selon le Lipp's Inventory of Stress Symptoms for Adults	Corrélation entre le taux de cortisol salivaire, la perte d'attache et la profondeur des poches parodontales Association entre taux de cortisol et sévérité de la parodontite
Johannsen, 2010	Stress académique	Augmentation du cortisol salivaire, du niveau de plaque et d'inflammation gingivale pendant la période d'examen
Perruzzo, 2007 Chiou, 2010	Stress lié au veuvage	Augmentation du risque de maladie parodontale avec un OR variant de 2,69 à 3,38
Norstrom et Narashimba, 2011	Stress au travail	Risque d'être atteint de parodontite 7,5 fois plus important lorsqu'un individu est soumis à un stress au travail
Rai et al, 2011	Stress évalué selon le Derogate's stress profile	Association positive entre le nombre de dents perdues et les marqueurs du stress salivaire. Corrélation positive entre le cortisol salivaire et le nombre de site présentant une perte d'attache > 5mm

Figure 17 : Tableau récapitulatif des résultats des études citées portant sur l'impact du stress sur la santé parodontale

2.3.4. Influence du stress sur la réponse au traitement parodontal

Plusieurs études cliniques se sont penchées sur l'influence du stress chronique sur la réponse au traitement parodontal non chirurgical. La plupart de ces études ont montré qu'il y avait une meilleure réponse au traitement parodontal non chirurgical chez les patients non stressés par rapport aux patients stressés [74] [75].

Deux autres études ont conclu une **association négative entre le niveau de stress psychosocial et les résultats au traitement parodontal** après 6 mois de traitement [76] [77].

Enfin une dernière étude a mis en évidence que les patients répondants moins favorablement à leur traitement parodontal présentaient un stress plus élevé et un caractère plus vulnérable que les autres [78].

En ce qui concerne l'impact des stratégies d'adaptation au stress sur la cicatrisation parodontale, une étude de 2005 a montré que les patients ayant un **comportement défensif face au stress** présentaient une **perte d'attache significativement plus importante** et une amélioration beaucoup moins marquée de leurs paramètres cliniques parodontaux après deux ans de traitement parodontal non chirurgical [79].

Ces résultats sont cohérents par rapport à ceux rapportés par une étude pilote qui a conclu que les **patients atteints de parodontite chronique** qui utilisaient une **stratégie d'adaptation efficace** face au stress (basée sur l'action) présentaient une **diminution de l'indice de plaque et de l'indice de saignement** après 3 semaines [75].

Cependant certaines études n'ont pas mis en évidence d'association entre le stress et la réponse clinique au traitement parodontal [80] [81]

Dans l'une de ces études, aucune corrélation n'a été trouvée entre le niveau de stress et la persistance de poches parodontales profondes après 3 mois de traitement parodontal, bien qu'une différence significative du nombre de poches parodontales moyennes et profondes résiduelles ait été observée sur un même laps de temps pour les patients diagnostiqués anxieux par rapport à ceux qui ne le sont pas [80].

Une étude pilote a, quant à elle, conclu qu'aucune variable psychosociale n'était liée à une augmentation de la gravité de la maladie parodontale [81

Ce qu'il faut retenir :

- Les modifications biologiques du stress possèdent des effets à la fois sur l'état dentaire, sur l'état des muqueuses et sur l'état parodontal.
- Ces effets reposent sur différents mécanismes : altération des propriétés protectrices de la salive et du système immunitaire, modification de la flore bactérienne orale, augmentation du temps de cicatrisation et diminution de la réponse aux traitements parodontaux.

3. Les modifications comportementales de l'individu ou conséquences indirectes du stress sur la santé bucco-dentaire et leurs implications cliniques

3.1. Modification des mesures d'hygiène bucco-dentaire

L'hygiène orale est partiellement dépendante du statut mental du patient. Des désordres psychologiques peuvent mener les patients à **négliger leur hygiène orale**. En résulte une **accumulation de plaque** néfaste pour les tissus parodontaux notamment. [17]

Le **stress académique** a été reporté comme un **facteur de risque d'inflammation gingival** avec une **augmentation des niveaux d'interleukines** dans le fluide gingival et une **diminution de la qualité de l'hygiène orale** [82] [83] [84] [85] [86].

En 2001, Deinzer et al. ont réalisé une étude afin de mettre en évidence les effets potentiels d'un stress académique sur l'hygiène orale. Pour cela, ils se sont intéressés à une population constituée de 16 paires d'étudiants en médecine, chacune d'entre elle étant composée d'un étudiant allant passer un examen et d'un autre étudiant non soumis à cet examen (les étudiant n'allant pas passer d'examen constituant le groupe contrôle). Au début de l'étude, chaque individu a reçu un nettoyage dentaire professionnel. Le dernier jour des examens, les étudiants ont été soumis à un interrogatoire sur leur hygiène orale et ont dû se soumettre à un second examen clinique dont ils n'avaient pas la connaissance auparavant.

Les résultats de cette étude ont montré que, le dernier jour des examens, environ 6 semaines après le nettoyage dentaire professionnel, le nombre de sites dentaires sans plaque était significativement inférieur chez les étudiants ayant passé l'examen par rapport à celui retrouvé chez les étudiants du groupe contrôle. Cette différence est d'autant plus marquée au niveau des sites buccaux et linguaux par rapport aux sites vestibulaires. Les étudiants ayant passé l'examen ont montré une diminution de la qualité du brossage plus que de la fréquence des brossages. [84]

En 2005, Deinzer et al mènent une autre étude s'intéressant à l'effet du stress sur l'hygiène orale. La population de l'étude est composée de 12 paires d'étudiants en médecine. Chaque paire est constituée d'un étudiant soumis à un examen et un étudiant non soumis à un examen.

Un nettoyage dentaire professionnel est effectué 4 semaines avant l'examen afin d'obtenir un niveau de plaque à 0 sur tous les sites. 4 semaines plus tard a été relevé le niveau de plaque (qui est un indicateur de l'hygiène orale) et le saignement au sondage (qui est un indicateur de gingivite). Pas de différence observée entre les 2 groupes au début de la période d'examen. En revanche après l'examen, **augmentation significative du niveau de plaque et du nombre de gingivites** chez les étudiants ayant participé à l'examen par rapport au groupe contrôle. Cette étude permet donc d'illustrer l'influence que peut avoir le stress sur les mesures d'hygiène orale. [85]

En 2013, Lee et al., se sont intéressés à une population d'adolescents et ont montré que le **stress perçu** par les adolescents jouait un rôle dans les **habitudes d'hygiène orale**. En effet, les adolescents éprouvant des niveaux de stress perçu élevés étaient moins susceptibles de pratiquer des mesures d'hygiène orale telles que le brossage des dents après avoir consommé des aliments ou le brossage dentaire avant d'aller se coucher en comparaison aux adolescents éprouvant des niveaux de stress moindre. [87]

3.2. Modification des habitudes alimentaires

Le statut émotionnel a un **impact sur le régime alimentaire** et ainsi peut avoir des conséquences sur la santé bucco-dentaire. Les facteurs psychologiques affectent le choix, la **quantité de nourriture**, la **consistance physique** de celle-ci. Ils mènent à une consommation importante de glucides ainsi qu'une alimentation de texture plutôt molle nécessitant moins de force à la mastication et par conséquent prédisposant à l'**accumulation de plaque** au niveau des sites proximaux. [88]

Selon, Genco et al. (1998) le stress entraîne des changements comportementaux telle qu'une **sur-alimentation**, principalement d'aliments « gras » qui peut mener à une immunosuppression par augmentation de la production de cortisol. [89]

Toutefois, selon Thornton et Andersen (2006), les choix alimentaires seraient aussi modulés par des différences inter-individuelles. [18]

D'après Oliver et al., cette augmentation des calories apportés par l'alimentation serait d'autant plus marquée chez les individus faisant attention à leur alimentation ou suivant des régimes alimentaires. A l'inverse, certains individus auront d'avantage tendance à diminuer leur apport calorique en période de stress. [90]

En 2013, Lee mène une étude s'intéressant aux effets du stress perçu sur les habitudes alimentaires sur des adolescents coréens. 74 186 adolescents ont participé à l'étude et ont répondu à un questionnaire d'auto-évaluation. Les résultats de cette étude ont montré que les adolescents avec un **haut niveau de stress** sont plus à risque d'avoir de **mauvaises habitudes alimentaires** à savoir, moins de consommation de fruits, légumes et produits laitiers, plus de consommation de soda, de fast-food et de biscuits en comparaison aux adolescents qui ont un faible niveau de stress. Ainsi, cette étude montre que le stress ressenti par les adolescents peut jouer un rôle significatif dans les habitudes alimentaires. [87]

3.3. Augmentation de la consommation d'alcool et de tabac

Selon Thornton et Andersen, le stress peut à la fois diminuer les comportements visant à promouvoir la santé (hygiène orale par exemple) mais également augmenter les comportements ayant des impacts négatifs sur cette dernière.

En effet, la **consommation d'alcool** est susceptible d'être augmentée chez les individus soumis au stress [91] [92] [93]

Chez les étudiants, la consommation d'alcool augmente avec le stress perçu selon l'étude de Park et al. [94]

Parmi les habitudes comportementales les plus néfastes pouvant être induite par des désordres psychologiques, la consommation de tabac est probablement la plus importante en relation avec la santé buccale. [17]

Beaucoup de travaux ont montré l'existence d'un **lien fort entre l'anxiété et la consommation de tabac**. Pour commencer, la consommation de tabac constitue un outil permettant de faire face à l'anxiété [95] [96] [97] [98]

L'étude de Fidler and West en 2009, a montré que la raison principale pour laquelle les individus consomment du tabac est de **réduire l'anxiété** et d'induire un état de relaxation.

[99]

Les études de Dupont et Perkins ont montré que les fumeurs réguliers de cigarette ne voulaient pas arrêter car les cigarettes les aideraient à gérer leur anxiété. [100] [97]

Une étude à l'échelle nationale menée aux Etats-Unis en 2012 a également montré que les personnes consommaient des cigarettes afin de gérer leur niveau d'anxiété.

L'étude de Brown s'intéressant à des étudiants, a montré que la consommation de cigarettes avait pour but de soulager l'anxiété mais pas d'induire un état positif de bonheur ou de satisfaction. [101]

Niaura et Kouvonen ont montré que les individus soumis au stress fumaient plus de cigarettes. [102] [103]

D'ailleurs, dans leurs études, Westman et Carey, ont montré que chez ces individus stressés, l'arrêt de la consommation de cigarette était plus difficile que chez des individus soumis à un stress moindre. [104] [105]

Il est à noter que, comme les réponses aux stressseurs, les comportements qui s'en suivent sont également soumis à des différences interindividuelles. Par exemple, la consommation d'alcool en réponse à une situation stressante est d'avantage retrouvée chez l'homme par rapport à la femme selon Horwitz et al. (1996), chez les individus ayant une stratégie d'adaptation au stress fondée sur l'évidement ou encore chez les individus avec entourage (support social) peu présent selon Steptoe et al. (1998, 1996). [106] [107] [108].

Tavolacci a mené une étude sur une population d'étudiants français (1876) dans le but de déterminer la prévalence de certains comportements addictifs et leurs relations avec le stress perçu (mesuré avec le PSS). Parmi ces comportements figuraient la **consommation de tabac, d'alcool** ainsi que les troubles alimentaires. Les résultats de cette étude ont montré une **association significative entre la consommation de tabac, les problèmes d'abus d'alcool et le risque de trouble alimentaire** avec des niveaux de stress perçu élevés. [109]

D'après Haber J, la consommation de nicotine entraîne une vasoconstriction produite par la libération d'adrénaline et de noradrénaline à l'origine d'un **défaut d'apport de nutriments** aux tissus parodontaux, d'une **suppression de la réponse in vitro des anticorps**, d'une **inhibition de la fonction des neutrophiles oraux**. [110]

Ceci permet de comprendre facilement l'impact que peut avoir la consommation de tabac sur la santé bucco-dentaire.

Ce qu'il faut retenir :

- Le stress est à l'origine de modifications comportementales néfastes pour la santé bucco-dentaire : une altération des mesures d'hygiène orale, une modification des habitudes alimentaires et une augmentation de la consommation d'alcool et de tabac sont retrouvées chez les individus montrant des niveaux de stress élevés.

4. Stratégies locales et générales

Le patient stressé est donc un patient plus à risque de développer des caries, des pathologies de la muqueuse buccale ou une maladie parodontale. Il est donc important, dans notre prise en charge bucco-dentaire, de conseiller le patient vers des comportements lui permettant de **limiter les complications bucco-dentaires du stress**. Dès lors, on distinguera des stratégies locales et générales.

4.1. Les stratégies locales

Les stratégies locales ont pour but de limiter les complications bucco-dentaires liées à **l'immunodépression relative**, la **xérostomie** ainsi qu'à la **modification de la flore bactérienne orale** induites par le stress.

Des **contrôles réguliers** sont de rigueur ainsi que la diminution de tous les risques de développement de lésions carieuses, de lésions de la muqueuse buccale, du parodonte ou d'infections fongiques.

La prévention des caries consiste tout d'abord à apporter des conseils au patient sur son **hygiène bucco-dentaire** : la méthode de brossage du patient doit être évaluée et revue avec, si nécessaire, démonstration d'utilisation de fil dentaire, de brossettes interdentaires et de révélateur de plaque.

Il peut également être intéressant de réaliser des **comblements prophylactiques des puits et des fissures** au niveau des dents présentant des anfractuosités marquées et à appliquer des **topiques riches en fluor** afin de prévenir l'apparition de caries dentaires

La prévention des pathologies de la muqueuses buccales consiste à éliminer tous les éléments pouvant être **irritatif** envers cette dernière.

Le **remplacement d'anciennes prothèses délabrées** doit être réalisé, des **conseils de nettoyage des prothèses amovibles** doivent être apportés. L'hygiène des prothèses amovibles doit être stricte et le praticien doit conseiller et guider le patient dans ce domaine.

Un brossage rigoureux de la prothèse au moins 2 fois par jour après chaque repas doit être réalisé. L'utilisation d'un nettoyant spécifique antiseptique doit être conseillé. Ce brossage prothétique doit également être accompagné d'une hygiène de la muqueuse. Il convient de rappeler au patient que la langue doit également être nettoyée au cours du brossage.

La prévention des pathologies parodontales est également nécessaire. Celle-ci passe également par des contrôles réguliers. Des **détartrages et polissages** des 2 arcades ainsi que des **status parodontaux** doivent être réalisés à fréquence régulière afin de s'assurer du maintien d'une bonne santé dentaire et parodontale.

Il est également du rôle du chirurgien-dentiste de conseiller le patient quant à son **alimentation**. Conseiller une alimentation plutôt dure que semi-molle plus facile à éliminer au cours du brossage. Éviter de manger entre les repas afin d'éviter l'apparition de lésion carieuses. Éviter également la consommation fréquente d'aliments ou boissons acides du fait de la diminution du pouvoir tampon de la salive liée au stress. Lorsque le patient présente une xérostomie marquée, il est également de notre ressort de lui prescrire des **substituts salivaires**.

4.2. Les stratégies générales

4.2.1. Les antidépresseurs

Une revue systématique de la littérature ayant analysé l'effet in vivo de trois antidépresseurs la *Tianeptine*, la *Venlafaxine* et la *Fluoxétine* sur la maladie parodontale a mis en évidence une **réduction significative de la perte osseuse alvéolaire** chez les rongeurs dépressifs prenant ces antidépresseurs. [111]

De la même façon, dans une étude clinique, les patients souffrants de dépression mais prenant de la *Fluoxétine*, présentaient de **meilleurs résultats pour tous les paramètres cliniques parodontaux**. [112]

Selon une étude de 2013, d'autres antidépresseurs tels que l'*Amitriptyline*, la *Clomipramine* et la *Maprotiline* exerceraient des **effets anti-inflammatoires**, notamment au niveau parodontal. [113]

De même, les antidépresseurs tricycliques seraient également capables de **réduire la production de cytokines pro-inflammatoires**, telles que l'IL-1beta, TNF alpa et IFN gamma et en parallèle **d'augmenter les niveaux de cytokines anti-inflammatoires** telles que IL-10. [114]

Cependant, les antidépresseurs présentent **2 limites** dans notre pratique courante.

D'une part, certains antidépresseurs sont impliqués dans l'apparition de **xérostomie** d'origine médicamenteuse pouvant ne faire qu'aggraver l'hyposialie induite par le stress.

D'autre part, le chirurgien-dentiste n'est pas même de **prescrire de tels médicaments** qui sont réservés aux cas de dépression avancée.

Il est donc intéressant de se pencher sur l'impact de la mise en place **traitements alternatifs** du stress sur la santé bucco-dentaire.

4.2.2. Le yoga

Une étude menée en 2006 a analysé l'association entre la pratique du yoga et la maladie parodontale sur une population de 70 sujets souffrants de parodontite chronique, divisée en 3 groupes : un groupe de patient avec stress, un groupe de patients sans stress et un groupe de patients pratiquant du yoga . Une diminution significative de l'indice de plaque et du nombre de dents présentant une perte d'attache sévère (entre 5 et 8mm) a été mise en évidence entre le premier et le troisième groupe. Par ailleurs, le groupe de sujets atteints de parodontite chronique et pratiquant le yoga a montré des taux sériques de cortisol plus faibles que les 2 autres groupes, ce qui atteste de la **bonne gestion du stress par la pratique du yoga**. [115]

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude de 2017, ayant examiné l'impact d'une approche globale du traitement du stress et de la dépression par le yoga sur le traitement parodontal. Dans cette étude, le groupe test devait répéter plusieurs fois par semaine les exercices de yoga qu'on leur avait enseigné en parallèle du traitement parodontal non chirurgical.

Après 90 jours de suivi, les auteurs ont constaté une **amélioration de tous les paramètres cliniques parodontaux** chez les individus du groupe test par rapport à ceux qui ne pratiquaient pas le yoga [116]

En 2018 une méta-analyse ayant évalué les effets positifs sur la santé mentale du tai-chi et du yoga a conclu que l'équilibre du système nerveux autonome procuré par ces exercices du corps et de l'esprit ont **significativement réduit le niveau de stress**, ce qui fait de ces deux disciplines des **solutions thérapeutiques alternatives** dans le traitement du stress chronique et d'émotions négatives. [117]

4.2.3. L'entraînement physique

Selon une étude menée sur l'animal par Andrade et al., **l'entraînement physique** serait capable **de diminuer la perte osseuse alvéolaire et la perte d'attache épithéliale** chez des rats atteints de parodontite. Le groupe de rats effectuant une activité physique montre un taux de TNF alpha plus faible et un taux d'IL-10 plus fort que chez le groupe de rat n'effectuant pas d'activité physique. [118]

Ainsi, grâce à un entraînement physique modéré, il serait possible de diminuer la progression de la maladie parodontale, de réduire l'inflammation des tissus parodontaux et de réduire l'anxiété. Cependant, de nouvelles études devront être menées pour valider pleinement cette assertion.

4.2.4. La compréhension et la coopération du patient

Au-delà des stratégies générales citées précédemment et que le chirurgien-dentiste peut conseiller au patient, l'essentiel est de lui expliquer qu'il joue un rôle important dans la prévention des complications bucco-dentaires du stress : pour cela, il doit exister une réelle **coopération entre le patient et le praticien**.

En effet, le patient se trouve en première ligne pour déceler des anomalies au sein de sa cavité buccale, que ce soit au niveau des dents, des muqueuses ou des structures parodontales.

Par le biais d'un **discours adapté** à son niveau intellectuel, le chirurgien-dentiste doit exposer au patient les différents signes avant-coureurs d'une pathologie parodontale ou d'une lésion de la muqueuse orale et doit s'assurer de sa **compréhension** par le patient.

Ce qu'il faut retenir :

- Le stress est à l'origine de modifications comportementales néfastes pour la santé bucco-dentaire : une altération des mesures d'hygiène orale, une modification des habitudes alimentaires et une augmentation de la consommation d'alcool et de tabac sont retrouvées chez les individus montrant des niveaux de stress élevés.
- Dans sa pratique quotidienne, le chirurgien-dentiste doit prendre en compte l'anxiété du patient afin de le prévenir de ses effets néfastes sur la santé orale et l'aider à établir des stratégies permettant de les pallier.
- Parmi ces stratégies, nous pouvons évoquer la mise en place d'une hygiène bucco-dentaire et prothétique stricte, des visites de contrôle régulières chez le chirurgien-dentiste, la pratique d'une activité physique ou du yoga et, si nécessaire des séances de psychothérapies et/ou la prise d'antidépresseurs.
- Il doit exister une alliance praticien-patient afin de limiter les complications bucco-dentaires du stress.

Conclusion

Depuis le milieu du 20ème siècle, la définition du stress a beaucoup évolué. Nous sommes passé d'un modèle purement **biologique et physiologique** mettant en avant les réactions de l'organisme face à une menace du milieu extérieur et dans un objectif de maintien de l'homéostasie du milieu intérieur à un modèle **biopsychosocial** soulignant les capacités de défenses propres à chaque individu face à cette menace. Ce caractère subjectif des mécanismes mis en jeu face à un agent stressant ou "stresseur" a fait émerger la notion de "**coping**" ou "stratégie d'adaptation au stress" faisant référence à des stratégies à la fois cognitives, émotionnelles et comportementales.

Dès lors, les recherches sur les effets du stress sur la santé se sont multipliées notamment en ce qui concerne la santé bucco-dentaire. Le stress est apparu comme un **facteur de risque majeur de pathologies de la cavité buccale** dans la mesure où celui-ci entraîne des modifications à la fois **biologiques et comportementales** pouvant avoir des effets néfastes sur les structures dentaires, muqueuses et parodontales.

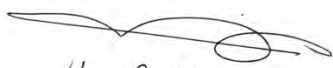
Dans un premier temps, il existe des conséquences directes ou modifications biologiques du stress : la **diminution des défenses immunitaires de l'organismes**, la **modification de la flore buccale**, l'**augmentation du temps de cicatrisation** ainsi que **des modifications qualitatives et quantitatives de la salive** auront des conséquences à la fois que l'état dentaire, sur l'état des muqueuses et sur la santé parodontale.

Dans un second temps, il a été démontré qu'un individu soumis au stress est plus à même d'avoir des **comportements à risque** pouvant avoir des effets délétères sur les structures bucco-dentaires : on parle alors de **conséquences indirectes** du stress. Nous pouvons à ce titre évoquer des modifications au niveau de **l'hygiène orale**, une **modification des habitudes alimentaires** ainsi qu'une augmentation de la **consommation d'alcool et de tabac** marquée chez les individus démontrant des niveaux de stress perçu important et ayant des stratégies d'adaptations inefficaces.

Afin de limiter les effets néfastes du stress sur la santé bucco-dentaire et dans le cadre d'une **prise en charge globale**, le chirurgien-dentiste doit, dans sa pratique quotidienne, **accompagner le patient**. Ceci passe par la mise en place de **stratégies locales** telle qu'une éducation à l'hygiène, des conseils d'alimentation, la réfection d'ancienne prothèse mais également par des stratégies plus générales. A ce titre nous pouvons évoquer le conseil de la **pratique du yoga, d'un entraînement physique, d'une prise en charge psychologique** pour une prescription d'antidépresseurs si nécessaire ; trois stratégies ayant montré des résultats satisfaisants dans la diminution des effets néfastes du stress sur la santé parodontale notamment.

Monsieur le Président du Jury,

Madame la Directrice de thèse,


Vu le Président du Jury
R. KAZOON



Bibliographie

1. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. Nature Publishing Group; 1936;138:32–32.
2. Selye H. The General Adaptation Syndrome And The Diseases Of Adaptation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946;6:117–230.
3. Selye H. Stress and distress. *Compr Ther*. 1975;1:9–13.
4. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing Company; 1984.
5. Lazarus RS, Launier R. Stress-Related Transactions between Person and Environment. In: Pervin LA, Lewis M, editors. *Perspect Interactional Psychol* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1978 [cited 2020 Nov 24]. p. 287–327. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3997-7_12
6. Anshel MH. Coping with Stress. In: Seel NM, editor. *Encycl Sci Learn* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2012 [cited 2021 Jan 10]. p. 818–22. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6_473
7. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:243–51.
8. Selye H. *Stress in Health and Disease*. Butterworth-Heinemann; 2013.
9. Rolland J.-P. (1998), *Manuel du CISS. Adaptation française de l’inventaire de coping pour situations stressantes* de N. S. Endler et J. D. A. Parker, Paris, Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
10. Guillet L. Chapitre 1. Les modèles de stress. *Point Sur Psychol. De Boeck Supérieur*; 2012;9–38.
11. Steptoe A. Psychological coping, individual differences and physiological stress responses. *Personal Stress Individ Differ Stress Process*. Oxford, England: John Wiley & Sons; 1991. p. 205–33.
12. Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory. *Corsini Encycl Psychol* [Internet]. American Cancer Society; 2010 [cited 2021 Jan 10]. p. 1–1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470479216.corpsy0943>
13. Eysenck MW. *Anxiety: The Cognitive Perspective*. Psychology Press; 1992.
14. Miller DB, O’Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*. 2002;51:5–10.
15. Bellinger DL, Brouxhon SM, Lubahn C, Tran L, Kang JI, Felten DL, et al. Strain Differences in the Expression of Corticotropin-Releasing Hormone Immunoreactivity in Nerves That Supply the Spleen and Thymus. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9:78–87.

16. Cooper CL. *Stress, Immune Function and Health: The Connection*, Bruce S. Rabin, Wiley Liss, New York, 1999. No. of pages: 341. Price: £58.50. *Stress Med.* 1999;15:260–260.
17. Goyal S, Gupta G, Thomas B, Bhat KM, Bhat GS. Stress and periodontal disease: The link and logic!! *Ind Psychiatry J.* 2013;22:4–11.
18. Thornton LM, Andersen BL. Psychoneuroimmunology examined: The role of subjective stress. *Cellscience.* 2006;2:66–91.
19. Farzi A, Reichmann F, Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2015;213:603–27.
20. Wheway J, Herzog H, Mackay F. NPY and receptors in immune and inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem.* 2007;7:1743–52.
21. Lundy FT, El Karim IA, Linden GJ. Neuropeptide Y (NPY) and NPY Y1 receptor in periodontal health and disease. *Arch Oral Biol.* 2009;54:258–62.
22. Bakshi VP, Kalin NH. Corticotropin-releasing hormone and animal models of anxiety: gene–environment interactions. *Biol Psychiatry.* 2000;48:1175–98.
23. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol.* 2003;24:444–8.
24. Konstantinos AP, Sheridan JF. Stress and influenza viral infection: modulation of proinflammatory cytokine responses in the lung. *Respir Physiol.* 2001;128:71–7.
25. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey WB, Sheridan J. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc Natl Acad Sci. National Academy of Sciences;* 1996;93:3043–7.
26. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom Med.* 1992;54:22–9.
27. Morag M, Morag A, Reichenberg A, Lerer B, Yirmiya R. Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue--a prospective, double blind study. *J Psychiatr Res.* 1999;33:389–95.
28. Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GM, Holliday J, Glaser R. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med.* 1984;46:7–14.
29. Deinzer R, Kleineidam C, Stiller-Winkler R, Idel H, Bachg D. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2000;37:219–32.
30. Wieduwild E, Girard-Madoux MJ, Quatrini L, Laprie C, Chasson L, Rossignol R, et al. β 2-adrenergic signals downregulate the innate immune response and reduce host resistance to viral infection. *J Exp Med.* 2020;217:e20190554.

31. Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *J Oral Rehabil.* 2013;40:60–8.
32. Chamoux A, Rouffiac K, Dutheil F, Millot-Theis B, Gabrillargues D, Boudet G. 71 Mesure EVA - Texte Pr Chamoux. :12.
33. Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, Salah S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017;11:247–52.
34. Al-Nuaimy K, Al-Hamdani I, Tawfik N. Effect of Stress on the Composition and Flow Rate of Saliva. *Al-Rafidain Dent J.* 2012;12:66–70.
35. Cohen M, Khalaila R. Saliva pH as a biomarker of exam stress and a predictor of exam performance. *J Psychosom Res.* 2014;77:420–5.
36. Said OB, Razumova S, Velichko E, Tikhonova S, Barakat H. Evaluation of the Changes of Salivary pH among Dental Students Depending on Their Anxiety Level. *Eur J Dent.* 2020;14:605–12.
37. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J.* 2004;49:192–5.
38. Ebrahimi H, Pourshahidi S, Andisheh Tadbir A. Evaluation of the Relationship between Oral Lichen Planus and Stress. *J Dent. Shiraz University of Medical Sciences;* 2011;12:43–7.
39. Wonnacott KM, Bonneau RH. The effects of stress on memory cytotoxic T lymphocyte-mediated protection against herpes simplex virus infection at mucosal sites. *Brain Behav Immun.* 2002;16:104–17.
40. Cao L, Martin A, Polakos N, Moynihan JA. Stress causes a further decrease in immunity to herpes simplex virus-1 in immunocompromised hosts. *J Neuroimmunol.* 2004;156:21–30.
41. Kusnecov AV, Grota LJ, Schmidt SG, Bonneau RH, Sheridan JF, Glaser R, et al. Decreased herpes simplex viral immunity and enhanced pathogenesis following stressor administration in mice. *J Neuroimmunol.* 1992;38:129–37.
42. Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, Berntson GG, Candelora J, Glaser R. Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95:7231–5.
43. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33:400–6.
44. Miller MF, Ship II, Ram C. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958–1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43:532–7.
45. Gallo C de B, Mimura MAM, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Sao Paulo Braz.* 2009;64:645–8.

46. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley L-G, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:798–809.
47. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet Lond Engl*. 1995;346:1194–6.
48. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*. 1998;60:362–5.
49. Padgett DA, Marucha PT, Sheridan JF. Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. *Brain Behav Immun*. 1998;12:64–73.
50. Hübner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996;8:548–56.
51. DeRijk R, Michelson D, Karp B, Petrides J, Galliven E, Deuster P, et al. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2182–91.
52. Cole-King A, Harding KG. Psychological factors and delayed healing in chronic wounds. *Psychosom Med*. 2001;63:216–20.
53. Broadbent E, Petrie KJ, Alley PG, Booth RJ. Psychological stress impairs early wound repair following surgery. *Psychosom Med*. 2003;65:865–9.
54. Vileikyte L. Stress and wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25:49–55.
55. Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci*. 1992;50:203–12.
56. Roberts A, Matthews JB, Socransky SS, Freestone PPE, Williams PH, Chapple ILC. Stress and the periodontal diseases: effects of catecholamines on the growth of periodontal bacteria *in vitro*: Effects of catecholamines on periodontal bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17:296–303.
57. Lyte M. Microbial Endocrinology in the Pathogenesis of Infectious Disease. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
58. Boyanova L. Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria. *Anaerobe*. 2017;44:13–9.
59. Akcalı A, Huck O, Buduneli N, Davideau J-L, Köse T, Tenenbaum H. Exposure of *Porphyromonas gingivalis* to cortisol increases bacterial growth. *Arch Oral Biol*. 2014;59:30–4.
60. Duran-Pinedo AE, Solbiati J, Frias-Lopez J. The effect of the stress hormone cortisol on the metatranscriptome of the oral microbiome. *Npj Biofilms Microbiomes*. 2018;4:25.

61. Wade DN, Kerns DG. Acute necrotizing ulcerative gingivitis-periodontitis: a literature review. *Mil Med.* 1998;163:337–42.
62. Preeja C, Ambili R, Nisha KJ, Seba A, Archana V. Unveiling the role of stress in periodontal etiopathogenesis: an evidence-based review. *J Investig Clin Dent.* 2013;4:78–83.
63. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GMB, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol.* 2007;78:1491–504.
64. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014:182513.
65. Johannsen A, Bjurshammar N, Gustafsson A. The influence of academic stress on gingival inflammation. *Int J Dent Hyg.* 2010;8:22–7.
66. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol.* 1999;26:1–8.
67. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Soc Sci Med* 1982. 1992;35:1511–20.
68. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol.* 1999;70:711–23.
69. Norström F, Narasimha L. Assessing the Relationship between Occupational Stress and Periodontitis in Industrial Workers Department of Public Health and Clinical Medicine [Internet]. 2011 [cited 2020 Nov 24]. Available from: /paper/Assessing-the-Relationship-between-Occupational-and-Norstr%C3%B6m-Narasimha/0c9041d6b2b83c842e542df18bc1b486d8580c7b
70. Chiou L-J, Yang Y-H, Hung H-C, Tsai C-C, Shieh T-Y, Wu Y-M, et al. The association of psychosocial factors and smoking with periodontal health in a community population. *J Periodontal Res.* 2010;45:16–22.
71. Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol.* 1997;24:39–43.
72. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res.* 2006;85:324–8.
73. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2011;82:287–92.
74. Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1996;23:675–80.

75. Gamboa ABO, Hughes FJ, Marcenes W. The relationship between emotional intelligence and initial response to a standardized periodontal treatment. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2005;32:702–7.
76. Bakri I, Douglas CWI, Rawlinson A. The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. *J Clin Periodontol.* 2013;40:955–61.
77. Petit C, Anadon-Rosinach V, Rettig L, Schmidt-Mutter C, Tuzin N, Davideau J, et al. Influence of psychological stress on non-surgical periodontal treatment outcomes in patients with severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2020;JPER.20-0105.
78. Axtelius B, Söderfeldt B, Nilsson A, Edwardsson S, Attström R. Therapy-resistant periodontitis. Psychosocial characteristics. *J Clin Periodontol.* 1998;25:482–91.
79. Wimmer G, Köhldorfer G, Mischak I, Lorenzoni M, Kallus KW. Coping with stress: its influence on periodontal therapy. *J Periodontol.* 2005;76:90–8.
80. Vettore M, Quintanilha RS, Monteiro da Silva AM, Lamarca GA, Leão ATT. The influence of stress and anxiety on the response of non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2005;32:1226–35.
81. Graetz C, Ehrental JC, Senf D, Semar K, Herzog W, Dörfer CE. Influence of psychological attachment patterns on periodontal disease - a pilot study with 310 compliant patients. *J Clin Periodontol.* 2013;40:1087–94.
82. Meyer MJ. Stress and periodontal disease: a review of the literature. *J N Z Soc Periodontol.* 1989;68:23–6.
83. Deinzer R, Ruttermann S, Mobes O, Herforth A. Increase in gingival inflammation under academic stress. *J Clin Periodontol.* 1998;25:431–3.
84. Deinzer R, Hilpert D, Bach K, Schawacht M, Herforth A. Effects of academic stress on oral hygiene - a potential link between stress and plaque-associated disease?: Academic stress effects on oral hygiene. *J Clin Periodontol.* 2001;28:459–64.
85. Deinzer R, Granrath N, Spahl M, Linz S, Waschul B, Herforth A. Stress, oral health behaviour and clinical outcome. *Br J Health Psychol.* 2005;10:269–83.
86. Hildebrand HC, Epstein J, Larjava H. The influence of psychological stress on periodontal disease. *J West Soc Periodontol Abstr.* 2000;48:69–77.
87. Lee M-Y, Choi E-M, Chung W-G, Son J-H, Chang S-J. The Effects of Perceived Stress on Dietary Habits and Oral Health Behaviors in Korean Adolescents. *J Dent Hyg Sci. The Korean Society of Dental Hygiene Science;* 2013;13:440–8.
88. Suchday S, Kapur S, Ewart CK, Friedberg JP. Urban stress and health in developing countries: development and validation of a neighborhood stress index for India. *Behav Med Wash DC.* 2006;32:77–86.
89. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol.* 1998;3:288–302.

90. Oliver G, Wardle J, Gibson EL. Stress and food choice: a laboratory study. *Psychosom Med.* 2000;62:853–65.
91. Russell M, Cooper ML, Frone MR, Peirce RS. A longitudinal study of stress, alcohol, and blood pressure in community-based samples of blacks and non-blacks. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol.* 1999;23:299–306.
92. Frone MR. Work stress and alcohol use. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol.* 1999;23:284–91.
93. Armeli S, Todd M, Mohr C. A Daily Process Approach to Individual Differences in Stress-Related Alcohol Use. *J Pers.* 2005;73:1657–86.
94. Park CL, Armeli S, Tennen H. The daily stress and coping process and alcohol use among college students. *J Stud Alcohol.* 2004;65:126–35.
95. Park MJ, Breland D. Alcohol and Cigarette Use Among Adolescent and Young Adult Males. *Am J Mens Health.* 2008;1:339–46.
96. Parrott AC, Murphy RS. Explaining the stress-inducing effects of nicotine to cigarette smokers: Explaining Nicotine Dependency And Stress. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2012;27:150–5.
97. Perkins KA, Giedgowd GE, Karelitz JL, Conklin CA, Lerman C. Smoking in response to negative mood in men versus women as a function of distress tolerance. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2012;14:1418–25.
98. Slopen N, Dutra LM, Williams DR, Mujahid MS, Lewis TT, Bennett GG, et al. Psychosocial stressors and cigarette smoking among African American adults in midlife. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2012;14:1161–9.
99. Fidler JA, West R. Self-perceived smoking motives and their correlates in a general population sample. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2009;11:1182–8.
100. Dupont P, Reynaud M, Aubin HJ. [Stress and smoking in treatment-seeking smokers]. *Rev Med Liege.* 2012;67:195–201.
101. Brown AE, Carpenter MJ, Sutfin EL. Occasional smoking in college: who, what, when and why? *Addict Behav.* 2011;36:1199–204.
102. Niaura R, Shadel WG, Britt DM, Abrams DB. Response to social stress, urge to smoke, and smoking cessation. *Addict Behav.* 2002;27:241–50.
103. Kouvonen A, Kivimäki M, Virtanen M, Pentti J, Vahtera J. Work stress, smoking status, and smoking intensity: an observational study of 46,190 employees. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59:63–9.
104. Westman M, Eden D, Shirom A. Job stress, cigarette smoking and cessation: The conditioning effects of peer support. *Soc Sci Med.* 1985;20:637–44.

105. Carey MP, Kalra DL, Carey KB, Halperin S, Richards CS. Stress and unaided smoking cessation: A prospective investigation. *J Consult Clin Psychol*. 1993;61:831–8.
106. Horwitz AV, White HR, Howell-White S. The Use of Multiple Outcomes in Stress Research: A Case Study of Gender Differences in Responses to Marital Dissolution. *J Health Soc Behav*. 1996;37:278.
107. Steptoe A, Wardle J, Pollard TM, Canaan L, Davies GJ. Stress, social support and health-related behavior: a study of smoking, alcohol consumption and physical exercise. *J Psychosom Res*. 1996;41:171–80.
108. Steptoe A, Lipsey Z, Wardle J. Stress, hassles and variations in alcohol consumption, food choice and physical exercise: A diary study. *Br J Health Psychol*. 1998;3:51–63.
109. Tavoracci MP, Ladner J, Grigioni S, Richard L, Villet H, Dechelotte P. Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009-2011. *BMC Public Health*. 2013;13:724.
110. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*. 1993;64:16–23.
111. Muniz FWMG, Melo IM, Rösing CK, Andrade GM, Martins RS, Moreira MMSM, et al. Use of antidepressive agents as a possibility in the management of periodontal diseases: A systematic review of experimental studies. *J Investig Clin Dent [Internet]*. 2018 [cited 2020 Nov 24];9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jicd.12291>
112. Bhatia A, Sharma RK, Tewari S, Khurana H, Narula SC. Effect of Fluoxetine on Periodontal Status in Patients With Depression: A Cross-Sectional Observational Study. *J Periodontol*. 2015;86:927–35.
113. Gurgel JA, Lima-Júnior RCP, Rabelo CO, Pessoa BBGP, Brito GAC, Ribeiro RA. Amitriptyline, clomipramine, and maprotiline attenuate the inflammatory response by inhibiting neutrophil migration and mast cell degranulation. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2013;35:387–92.
114. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun*. 2002;16:569–74.
115. Katuri K, Dasari A, Kurapati S, Vinnakota N, Bollepalli A, Dhulipalla R. Association of yoga practice and serum cortisol levels in chronic periodontitis patients with stress-related anxiety and depression. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6:7.
116. Sudhanshu A, Sharma U, Vadiraja HS, Rana RK, Singhal R. Impact of Yoga on Periodontal Disease and Stress Management. *Int J Yoga*. 2017;10:121–7.
117. Zou L, Sasaki JE, Wei G-X, Huang T, Yeung AS, Neto OB, et al. Effects of Mind-Body Exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability Parameters and Perceived Stress: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2018;7.

118. Andrade EF, Orlando DR, Gomes JAS, Foureaux R de C, Costa RC, Varaschin MS, et al. Exercise attenuates alveolar bone loss and anxiety-like behaviour in rats with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2017;44:1153–63.

STRESS ET SANTE BUCCO-DENTAIRE

RESUME EN FRANCAIS :

Par une revue de la littérature, cette thèse a pour but de mettre en évidence les différents mécanismes par lesquels le stress impacte la santé bucco-dentaire. Des modifications biologiques et comportementales sont observées chez les individus éprouvant du stress. Il représente un facteur de risque de survenue de la maladie carieuse, de pathologies de la muqueuse orale et de maladies parodontales. Notre travail essaye de guider le praticien dans la prise en charge globale des patients et soumet différentes stratégies permettant de réduire les conséquences néfastes du stress sur les structures bucco-dentaires.

STRESS AND ORAL HEALTH**SUMMARY :**

This review of the literature aims at showing several mechanisms by which stress impacts the oral health. Biological and behavioral modifications are commonly observed in stressed people. It's a well-known risk factor of carious disease, oral mucosa pathologies and periodontal disease. Our work attempts to guide the dental practitioner in his medical practice with patients and suggests different strategies to reduce unwanted consequences of the stress on the oral structures.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie Dentaire

MOTS CLES : stress, anxiété, santé bucco-dentaire, stratégie d'adaptation

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III - Paul Sabatier - Faculté de chirurgie dentaire
3 Chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

DIRECTRICE DE THÈSE : Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX