



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2023

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 12/09/2023, sur un sujet dédié à :

« Prise en charge à l'officine du stress lié aux pathologies
chroniques
Exemple dans deux pathologies chroniques : diabète et cancers »

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Adeline INVERNIZZI

née le 10/11/1987

Membres du Jury

Président : Pr Nathalie THILLY,

Juges : Dr François DUPUIS,
Dr Charlène MORESI,
Dr Laëtitia CHEZEAU

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Filière Hôpital

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSGSI

Xavier BELLANGER

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Igor CLAROT

Commission d'agrément des maîtres de stage

Luc FERRARI

ERASMUS

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrcik MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Emmanuelle BENOIT
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER [#]	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JOR&	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie

Julien PERRIN ^H	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAZ ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony G&IN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémie GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

	<i>Section CNU</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAILOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

** Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

Remerciements

Madame Nathalie THILLY, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, Docteur en épidémiologie et en Santé publique, Praticien hospitalier

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse, Soumettre mon travail à votre jugement est pour moi un honneur. Veuillez accepter ici toute ma considération ainsi que mon profond respect.

A Monsieur François DUPUIS, Maître de Conférences en pharmacologie, Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail, Je suis extrêmement reconnaissante que vous m'ayez acceptée comme étudiante et que vous ayez continué à me faire confiance au fil des ans. Veuillez y trouver le témoignage de ma gratitude.

Madame Laëtitia CHEZEAU, Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences de la vie et de la Santé,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse, Pour ta précieuse relecture, tes conseils, tes corrections, mais surtout pour m'avoir accompagnée avec joie et bonne humeur tout au long de mes études et au-delà, un immense merci.

Madame Charlène MORESI, Docteur en Pharmacie,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter avec enthousiasme de participer à mon jury de thèse, Pour ton soutien et également pour m'avoir accompagnée avec joie et bonne humeur tout au long de ces années, un grand merci.

Aux enseignants de la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir transmis leur savoir durant toutes ces années, et surtout pour m'avoir appris à développer un sens critique scientifique, merci.

A l'équipe de la pharmacie Chantraine de Réhon,

Je remercie Madame Myriam Chantraine, pour sa confiance, sa bonne humeur, sa disponibilité, les after work au Breuil et son aide précieuse dans la relecture de ma thèse, en particulier pour son œil de phytothérapeute.

Merci à Aude, pour ton accueil, ton efficacité, ta maturité, ta bonne humeur et ta bienveillance. Tu es une collègue en or.

Travailler à Réhon à vos côtés fut pour moi une révélation. J'ai véritablement aimé l'exercice officinal grâce à vous.

A la « Dream Team » de la mythique pharmacie Barbier de Valdahon,

Merci à Eva de m'avoir accueillie et initiée dans le Doubs. Pour ta franchise, ton authenticité, ta bonne humeur légendaire, un grand merci.

Merci à Marie d'avoir su toutes nous fédérer. Pour ta franchise, nos fous rires, nos illustres pauses et tes conseils vestimentaires, merci.

Merci à Bénédicte pour nos pauses repas rafraîchissantes et enrichissantes. Pour ta bienveillance au quotidien, merci.

Merci à Meryem pour ta justesse et ton discernement sans égal.

Merci à Pascaline pour tes conseils avisés au quotidien.

Travailler à vos côtés est un plaisir quotidien.

A Monsieur Christian Robin, Professeur agrégé,

Je te remercie infiniment pour ta relecture attentive, tes conseils orthographiques et étymologiques, ainsi que tes corrections avisées,

Merci à toi et à Dominique, qui savait déjà tout, pour votre bienveillance, votre accueil sans pareil et ces bons moments partagés entre la Turballe et le Doubs.

A mes quatre fantastiques amies rencontrées sur les bancs de la fac,

Aujourd'hui encore et plus que jamais des amies précieuses. A vous, chacune unique et pourtant complémentaires, merci d'avoir rendu ces années étudiantes magiques : du tutorat, aux TP, aux révisions, aux heures d'amphi, que de bons souvenirs. Parce-que vous êtes merveilleuses, drôles, attachantes, bienveillantes, je vous aime.

A Charlène, la plus pétillante des pharmaciennes, merci d'avoir su unir par ton charisme cette belle et fantastique troupe. Pour ta générosité, ton hospitalité, ta convivialité, ta bonne humeur, ta folie, tes

imitations improbables, nos fous rires, notre périple ardéchois en Twingo et nos soirées à refaire le monde. A toi mon double émotionnel, je t'adore.

A Camille, mon fantastique binôme, merci pour ces innombrables heures à résoudre vainement les TP dans la bonne humeur. Pour tes idées ludiques, ta créativité, ta générosité, tes réceptions aux petits oignons, tes soirées à thèmes (du secourisme au Mexique en passant par le karaoké) et ce duo mythique avec Jean Claude Van Damme pour le cours de communication, bref pour tout ce que tu es, je t'adore.

A Marie, la plus douée, pour avoir tenté de relever le niveau : on y aurait presque cru jusqu'à la patate blonde ! Merci pour ton authenticité, tes valeurs, ta franchise, ton naturel, tes gaffes, ta rationalité, ton efficacité, ta justesse et ta bonne humeur communicative. Merci pour nos fous rires et ces moments mythiques et inoubliables pour nos zygomatiques, je t'adore.

A Laetitia, ma fantastique alliée, pour laquelle les superlatifs me manque : entre autres formidable, perspicace, logique, altruiste et humaniste... Depuis le tutorat de P1, à l'été dernier il s'en est passé du temps (si, si...) et pourtant j'entends encore ton rire dans les vieux amphis de la fac comme si c'était hier. Toutefois, il y en a eu des voyages, des concerts, des courses, des sorties piscine ou kayak, des invitations et des non-invitations... bref du temps et autant de bons souvenirs. Merci encore pour tes conseils avisés et tes corrections minutieuses pour ma thèse ainsi que pour tes avis et conseils perspicaces au quotidien. Parce qu'on n'a pas besoin d'avoir du charisme ou de la prestance pour être quelqu'un de formidable, merci d'être toi, je t'adore.

A mes grands parents, Edwige, Raymond, Ernest et Léonie,

Qui je réalise en écrivant ces mots étaient tous atteints d'une maladie chronique.

Merci pour vos valeurs transmises. Vous restez mon inspiration au quotidien. Je sais que vous auriez été fiers de moi aujourd'hui, chacun pour une raison différente. Je vous dédie cette thèse.

A mes parents, Claudine et Giovanni INVERNIZZI,

Sans lesquels tout ceci n'aurait pas été possible. Je n'ai pas les mots pour vous dire ô combien je vous aime. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Papa, grâce à toi je sais marcher, pédaler, taper dans une balle, lire, compter, conduire, visser, changer une roue, accrocher un lustre, peindre, enduire, percer et tout réparer avec un fil de fer du chatterton ! Tu m'as appris à réfléchir, à me débrouiller, à persévérer, à croire en moi. Merci pour tout, je t'aime.

Maman, grâce à toi j'ai appris que rien n'est impossible. Merci de m'avoir transmis le sens et la valeur travail, et d'avoir fait de moi la femme indépendante et épanouie que je suis aujourd'hui. Pour ta force, ton soutien au quotidien à toute épreuve, ton amour sans faille, merci pour tout, je t'aime.

A mon frère, Baptiste,

Merci pour ces belles années passées ensemble à grandir à tes cotés. Toi le petit frère dont j'ai toujours rêvé. Ta venue à Nancy fût pour moi un rayon de soleil. Je garde de très bons souvenirs de ces heures à réviser face à face en musique dans la bonne humeur. Merci d'être toi, je t'aime.

A Jean-Benoît, mon amour,

Mon guide, ma boussole, mon coach, mon mentor, mon agent, ma raison, toi l'humour de ma vie. Sans toi, je n'aurais jamais eu la force de finaliser ce travail. Merci pour tes conseils judicieux, tes lumières, ton objectivité fracassante, et ton amour au quotidien. Pour la merveilleuse personne que tu es, je t'aime.

A ma précieuse famille,

A Marie Thé, pour ta bonté, ta sagesse, ta tolérance, ta générosité, et ton enthousiasme, merci de parvenir à nous rassembler en famille.

A Marc, pour ton analyse pertinente et ton efficacité, merci.

A Anne-Lise, ma grande sœur de cœur, pour ta générosité sans égal, ta bienveillance, et tes nombreuses attentions, merci.

A Clémence, pour ta bonne humeur communicative, ta bienveillance, ton authenticité et ton sens de l'organisation, merci.

A Gautier, pour ton pragmatisme et ton humour, merci de ne pas avoir boycotté ma thèse.

A Lou, pour ta fraîcheur, ton naturel, tes mots justes et tes discours authentiques.

A Sabrina, pour le bonheur que tu apportes à mon frère, merci.

A Christiane, pour tes conseils « aromatiques » et tes attentions, merci.

A Jacky, pour ton allégresse, ton optimisme et ta bonne humeur légendaire, merci.

Table des matières

Introduction	1
PARTIE 1 : Le Stress	3
1.1 Concepts et définitions.....	4
1.1.1 Concept de Hans Selye	5
1.2 Mécanismes physiologiques du stress	12
1.2.1 Le cortex cérébral.....	12
1.2.2 L'amygdale	13
1.2.3 Le système nerveux autonome	14
1.2.4 L'hippocampe	14
1.2.5 L'axe corticotrope	15
1.3 Les stressseurs	19
1.3.1 Chez l'animal	19
1.3.2 Chez l'homme.....	19
1.4 Manifestations cliniques de la réaction de stress	21
PARTIE 2 : Physiopathologie liée au stress.....	23
2.1 Effets du stress chronique.....	24
2.2 Evaluations et quantification de la réaction de stress	30
2.2.1 Quantification et dosage du stress.....	30
2.2.1.1 Chez l'animal	30
2.2.1.2 Chez l'homme	31
2.3. Exemple dans deux pathologies chroniques.....	37
2.3.1 Définitions	37
2.3.2 Stress et pathologie chronique	38
2.3.3 Stress et diabète.....	43
2.3.3.1 Le diabète comme stressseur	44
2.3.3.1.1 Annonce du diagnostic.....	44
2.3.3.1.2 Les contraintes de la maladie chronique	45
2.3.3.1.3 Les complications du diabète.....	46
2.3.3.1.4 Evaluation du stress induit par le diabète.....	49
2.3.3.2 Le rôle du stress dans l'apparition du diabète	57

2.3.3.2.1 Le rôle du stress dans l'apparition du DID	57
2.3.3.2.2 Le rôle du stress dans l'apparition du DNID	58
2.3.3.3 Conséquences du stress sur la pathologie diabétique.....	59
2.3.4 Stress et cancers.....	61
2.3.4.1 Le rôle du stress dans la survenue d'un cancer	61
2.3.4.2 La maladie comme stresser	65
2.3.4.2.1 Des premiers symptômes au choc du diagnostic.....	66
2.3.4.2.2 Phase de traitements	67
2.3.4.2.3 Effets secondaires des traitements anticancéreux.....	68
2.3.4.2.4 Réhabilitation.....	70
2.3.4.3 Effets du stress sur le pronostic	72
PARTIE 3 : Prise en charge.....	75
3.1 Thérapeutique et ses limites.....	75
3.1.1 Les bêtabloquants	75
3.1.2 Les psychotropes.....	76
3.2 Rôle du pharmacien	78
3.2.1 Règles hygiéno-diététiques	78
3.2.2 Identification et accompagnement des patients avec un stress chronique	83
3.2.3 Alternatives à l'allopathie.....	85
3.2.3.1 Gestion comportementale du stress.....	85
3.2.3.2 Phytothérapie.....	92
3.2.3.2.1 Définitions	92
3.2.3.2.2 Plantes utilisées dans la prise en charge du stress	96
3.2.3.3 L'aromathérapie.....	109
3.2.3.3.1 Définitions	109
3.2.3.3.2 Les huiles essentielles utilisées contre le stress	110
3.2.3.4 Homéopathie.....	118
3.2.3.4.1 Définitions	118
3.2.3.4.2 Les souches homéopathiques utilisées dans le stress	120
3.2.3.5 Nutrithérapie, Compléments alimentaires	123
3.2.4 Orientation des patients et prise en charge du stress par une approche pluridisciplinaire	133
Conclusion.....	141
Lexique	142
Références.....	146

Annexe 1 Echelle d'évaluation du réajustement social de Holmes et Rahe (1967).	- 156 -
Annexe 2 Echelle <i>Distress Diabete Scale</i>	- 158 -
Annexe 3 Les médicaments du diabète (d'après HAS)	- 163 -
Annexe 4 Cibles retenues pour étude SNIIRAM	- 167 -
Annexe 6 Xhi 2 de comparaison, analyse des résultats de l'étude SNIIRAM.....	- 174 -
Annexe 7 Extraits du plan cancer 2009.....	- 177 -
Annexe 8 Extraits de la Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030	- 178 -

Table des figures et tableaux

Figure 1 Syndrome général d'adaptation au stress.....	8
Figure 2 Schéma des différentes réactions individuelles face à un stress; Modèle de Lazarus (INSERM, 2011).....	10
Figure 3 Chronologie de la naissance du stress	11
Figure 4 Le cerveau tri-unique (selon Paul D. MACLEAN et J. FRADIN; 2016).....	12
Figure 5 Effets du stress chronique sur le cerveau (d'après INSERM, 2011)	15
Figure 6 Schéma de l'organisation d'une glande surrénale (d'après SEGUY)	17
Figure 7 Formule semi-développée du cortisol (d'après SZYMANOWICZ).....	17
Figure 8 Schéma de l'activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire	18
Figure 9 Processus de deuil suite à l' annonce d'un diagnostic de perte d'état antérieur (d'après LACROIX et SIMON).....	40
Figure 10 Stratégie de surveillance des sujets diabétiques (d'après HAS, Haute Autorité de Santé, 2014b).....	48
Figure 11 Dénombrement des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'ADO en officine en Lorraine en 2015 (source Sniiram)	53
Figure 12 Histogramme du pourcentage de patients sous ADO ayant eu au moins 3 délivrances d'anxiolytiques en 2015 (source Sniiram)	54
Figure 13 Histogramme des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'insuline en officine en 2015 (source Sniiram)	54
Figure 14 Histogramme du pourcentage de patients sous Insuline ayant eu au moins 3 délivrances d'anxiolytiques en 2015 (Source Sniiram).....	55
Figure 15 Schéma des étapes successives de la maladie cancéreuse de sa découverte aux traitements	66
Figure 16 Schéma des différentes modalités de traitements anticancéreux.....	67
Figure 17 Modifications physiques, psychiques et modification du comportement liés au stress.....	83
Figure 18 Schéma des effets à court et long terme de la pratique de cohérence cardiaque (d'après SETBON, 2010)	87
Figure 19 Schéma du procédé de distillation d'une plante à la vapeur d'eau (extrait de PURRESSENTIEL, 2023) ...	93
Figure 20 Schéma du cercle vicieux du stress (d'après A. BROUSSARD, 2013)	124
Tableau I Réponses de l'organisme à un stress chronique, (d'après CHEMOUNY 2012).....	21
Tableau II Conséquences du stress sur les différentes parties de l'organisme	24
Tableau III Echelle MaChroStresseur: Impact de la maladie selon les patients atteints de maladie chronique (DEVEMY et GRENIER, 2006)	39
Tableau IV Population Lorraine : Dénombrement des bénéficiaires du régime général au sens strict au 1er janvier 2015 (Régime général (RG) + Sections locales mutualistes (SLM)).....	53
Tableau V Consommation régulière d'anxiolytiques (au moins 3 délivrances) dans la population générale en 2015	53
Tableau VI Effets des facteurs de stress sur le micro-environnement de la tumeur	65
Tableau VII Composition pour un comprimé d'EUPHYTOSE®	107
Tableau VIII Tableau récapitulatif : Quelles plantes utiliser dans le stress selon les symptômes ?	108
Tableau IX Tableau récapitulatif : Quelles HE utiliser dans le stress selon les symptômes ?.....	117
Tableau X Tableau récapitulatif : Quelles souches homéopathiques selon les symptômes ?.....	122

Abréviations et acronymes

5 HTP : 5-HydroxyTryptophane

ACTH : *AdrenoCorticoropic Hormone* ou Corticostimuline, ou Corticotrophine

ADO : Antidiabétique oral

Ag : Antigène

ALD : Affection de longue durée

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

ARS : Agence Régionale de Santé

AVP : Arginine-Vasopressine

CBG : *Cortisol Binding Globuline*

CH : Centésimale Hahnemannienne

CLU : Cortisol Libre Urinaire

CRH : *Corticotropin-Releasing Hormone*, ou Corticolibérine.

DH : Décimale Hahnemannienne

DHEA : DéHydroEpiandrostérone

DID : Diabète Insulinodépendant

DNID : Diabète Non Insulinodépendant

DM : Dispositif Médical

DM DIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

ETP : Education thérapeutique

FC : Fréquence Cardiaque

FSH : *Follicle Stimulating Hormone* ou Hormone Folliculo-Stimulante ou Follitropine

FR : Fréquence Respiratoire

GH : *Grow Hormone* ou Hormone de croissance

HE : Huile essentielle

IMAO : Inhibiteur de MonoAmine Oxydase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCU : *Life Changements Units*

LH : *Luteinizing hormone* ou Hormone Lutéinisante ou Lutropine

LT : Lymphocyte T

MBSR : *Mindfulness Based Stress Reduction*

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACThe : Programme d'Accompagnement et de réhabilitation post-thérapeutique pour les femmes en rémission complète de leur Cancer du sein en milieu Thermal.

PETScan : Tomographie par Emission de Positrons

PPAC : Programme Personnalisé de l'Après Cancer

PPS : Programme Personnalisé de Soins

RCP : Réunion de Concentration Pluridisciplinaire

SGA : Syndrome Général d'Adaptation

SNA : Système Nerveux Sympathique Autonome

SN : Système Nerveux

TM : Teinture mère

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Dans un monde où notre rapport au temps est déformé, amplifié par les nouvelles technologies de l'information et de la communication, où les pressions sociales, et les contraintes sont de plus en plus nombreuses, nous devons faire face à davantage de situations stressantes. Depuis les années 1950, la fréquence des effets pathologiques du stress dans l'ensemble de la population augmente ainsi que les études s'y intéressant (CAMPAGNE, 2000).

Pour apprendre à gérer le stress et réduire ses effets, il faut d'abord comprendre ses origines (GARNEAU, 2013). Nous rappellerons ainsi dans un premier temps les facteurs qui l'engendrent, et les mécanismes physiologiques qui en découlent.

Les effets pathologiques du stress apparaissent dès lors que le stress devient chronique. Ainsi, après avoir exposé les conséquences que peuvent produire les situations de stress sur notre organisme, nous étudierons plus particulièrement le cas du stress dans les pathologies chroniques.

Une mauvaise gestion de son stress peut nuire au patient et avoir une influence négative sur sa santé entraînant notamment des conduites à risques ou des comportements addictifs. Le fait de fumer pour gérer son stress augmente le risque de pathologies cardiovasculaires et de cancers. Il en est de même pour la consommation d'alcool, nourriture, sucre et psychotropes. Enfin la pratique de sports violents ou l'excès de sport peuvent également être néfastes. A l'inverse, de l'exercice en quantité raisonnable, un régime alimentaire, un mode de vie équilibré, sont des stratégies propices au maintien de la santé (WIART Y, 2014).

Le stress est un facteur de risque, déclencheur ou amplificateur de pathologies chroniques. En parallèle, il est corrélé à la réponse aux traitements de ces pathologies. Nous recherchons donc à améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients. Nous mettrons en lumière la place du pharmacien d'officine dans les rôles de conseils et de prévention du stress.

PARTIE 1 : Le Stress

Étymologiquement le terme stress dérive de l'anglais "*strain*" (déformation), issu lui-même du latin "*stringere*" qui signifie serrer. Le mot stress provient ainsi de la sémantique mécanique et signifie contrainte, charge. En effet, en métallurgie "*strain*" correspond à une déformation d'un objet sur lequel une force extérieure est appliquée (loi de Hooke¹) (BOUNHOURE, 2010). Normalement, un matériau est capable de résister à plusieurs séries de contraintes modérées. Toutefois, si cette contrainte dépasse un certain seuil, il risque alors de se déformer, voire de rompre (VIOLLE N., 2008).

En biologie, le terme de stress a été défini pour la première fois en 1929 par Walter Cannon. Le terme a ensuite été popularisé à partir de 1936 par Hans Selye. La définition du stress a par la suite évolué avec le temps et les connaissances acquises de ses mécanismes.

Utilisé très fréquemment de nos jours, le terme de stress est employé indifféremment pour désigner à la fois le facteur de stress (c'est-à-dire la cause) et l'état pathologique induit par ce "stresseur" (c'est-à-dire la conséquence) (BERNARD, 2009). Il est donc utile d'être précis et de bien distinguer les stresseurs des réactions de stress.

Un stresseur est une contrainte de l'environnement qui force l'individu à s'adapter. Il peut être physique ou psychologique, réel ou imaginaire. Le stress physique implique des stresseurs physiques, des agressions extérieures (par exemple des températures extrêmes, du bruit, des blessures physiques...). Le stress psychologique implique des stresseurs psychiques (par exemple émotions, chagrin, pression...) (MULLER-MATHIEU, 2001).

Une réaction de stress correspond à la situation dans laquelle un stresseur est présent. Il en résulte un déséquilibre de l'homéostasie. La réaction de stress correspond à l'activation de l'ensemble des mécanismes physiologiques, psychologiques et comportementaux visant à adapter l'individu à un stresseur (VIOLLE N., 2008).

La réaction de stress peut être aiguë ou chronique si la présence de stresseurs se prolonge. Nous étudierons, dans cette première partie, la réaction de stress aiguë, physiologique et non pathologique afin de poser les bases physiologiques et les mécanismes de la réaction de stress. Après avoir défini le stress et l'évolution de ses conceptions avec le temps, nous rappellerons les mécanismes physiologiques du stress aigu et ses manifestations cliniques chez l'Homme. Puis nous verrons quels sont les stresseurs et les effets qu'ils engendrent.

¹Loi de Hooke : La déformation des solides élastiques soumis à des contraintes est une fonction linéaire des contraintes.

1.1 Concepts et définitions

Ce qui sera dénommé «stress » au XXe siècle a été théorisé depuis l'Antiquité. En effet, les Grecs concevaient la santé à partir des concepts d'équilibre et d'harmonie entre l'Homme et son environnement. Ces conceptions ont traversé les siècles avec la médecine hippocratique² dans laquelle la santé et la maladie étaient assimilées à des principes d'harmonie et de dysharmonie. Elles sont retrouvées chez les pères de la physiologie médicale moderne qui voyaient l'état normal ou physiologique et l'état de maladie comme deux aspects d'un même principe global.

La physiologie moderne a été influencée par ces notions d'équilibre. Claude Bernard (1813-1873), en 1865, a forgé un concept clé : celui de la nécessaire stabilité du milieu intérieur, sans laquelle il ne pourrait pas y avoir de vie. Selon lui, l'organisme gère les changements corporels et émotionnels imposés par les perturbations environnementales, par des mécanismes adaptatifs construits pour rétablir les équilibres physiologiques. Ces mécanismes qui assurent l'équilibre entre le milieu intérieur et extérieur, sont essentiellement non conscients. Selon C. Bernard, toutes les réactions du sujet face au stress n'ont qu'un seul but : « celui du maintien de l'équilibre du milieu intérieur » (BERNARD, 1978).

Sur ces bases, Walter Cannon (1878-1945) a proposé, en 1929, le concept d'homéostasie : du grec "*homeoios*" identique et "*stasis*" stabilité, état. L'homéostasie permettrait alors de maintenir les équilibres des différents systèmes physiologiques. Les mécanismes régulant l'homéostasie, sont sous l'emprise de contraintes, de force ("*stress*" en anglais) et de ce fait répondent par des changements ou déformations ("*strain*" en anglais) (INSERM, 2011). W. Cannon conçoit le stress comme une cause déclenchante, correspondant à des stimuli aussi bien physiques qu'émotionnels (CANNON, 1975).

Ensuite, dans les années 1930, Hans Selye (1907-1982) reprend le concept de stress en individualisant les réactions communes à toutes les agressions. Il considère le stress comme étant à la fois l'agent et le résultat de son action. Le stress devient un effet consécutif. De cause pour Cannon, il devient conséquence pour Selye. Le terme se popularise, en même temps que la confusion entre cause et conséquence. Le concept du stress se construit ensuite progressivement (ABDOULAYE D, 2006).

² Hippocrate (460-375 av. JC) : Médecin grec considéré comme le père de la médecine.

1.1.1 Concept de Hans Selye

Le jeune médecin canadien d'origine Autrichienne, Hans Selye, a été l'un des premiers à étudier le phénomène de stress en 1936. Pour lui, le stress correspond à une "réponse de notre organisme à toute sollicitation qui lui est faite".

Lors de ses recherches sur une hormone sexuelle, H. Selye découvre un syndrome non spécifique et reproductible à la suite de l'injection d'extraits ovariens. Il apparaît, chez tous les cobayes, la triade (SELYE, 1975) :

- Développement du cortex surrénalien, avec hypertrophie des glandes surrénales et de la zone corticale,
- Atrophie du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques,
- Saignements et ulcérations digestives.

Cette triade correspond au « syndrome général d'adaptation » (SGA) (SELYE, 1975). Général parce qu'il n'est produit que par des agents qui ont un effet généralisé sur les diverses parties du corps. Adaptation parce qu'il stimule la défense, aide à l'acquisition et au maintien d'un stade de résistance. Enfin Syndrome parce que ses manifestations sont coordonnées et en partie dépendantes les unes des autres (MOISAN ; LE MOAL, 2012).

H.Selye s'aperçoit que ce syndrome apparaît également après injection d'extraits plasmatiques, extraits placentaires, extraits hypophysaires, et de formol. Il est donc reproductible et non spécifique des substances injectées. Il constate alors que ces réactions sont la conséquence de la mauvaise purification de ses échantillons. La réaction observée est en réalité une réaction à une agression de l'organisme par des agents nocifs (SELYE, 1975).

Lors de ces expériences, chez l'animal soumis à une agression, Hans Selye décrit une réponse qui peut se décomposer en trois étapes : une première phase d'alarme, suivie d'une phase de résistance, puis d'une dernière phase : l'épuisement. La phase d'alerte (ou d'alarme) met en jeu les mécanismes de défense de l'organisme, elle est suivie par une phase d'adaptation (ou de résistance) avec des défenses augmentées. Si la situation perdure, s'ensuit une phase d'épuisement avec défaillance des capacités d'adaptation. La stimulation excessive, en intensité ou en durée, dépasse alors les possibilités d'adaptation de l'organisme et s'avère à la longue dangereuse (BOUNHOURE, 2010).

Il faut bien distinguer la réaction de stress qui est une réponse physiologique normale et le processus de stress qui est néfaste. La réaction de stress est une réponse physiologique

normale. C'est une réaction de défense, face à un stresser. Le stress aigu fait suite à un événement ressenti comme une menace ou une incertitude. Afin d'assurer sa survie, l'individu déclenche alors une réaction réflexe massive. On parle de réaction orthosympathique. L'activation du système nerveux autonome sympathique engendre la production d'hormones et neurotransmetteurs, cette réaction prépare l'individu à attaquer ou fuir. Ainsi rythmes cardiaque et respiratoire sont accélérés, les sphincters fermés, le débit sanguin accéléré : il se crée alors un afflux de sang disponible pour alimenter les muscles et le cerveau. En sollicitant un ensemble de ressources qui permettront à l'individu de mobiliser son énergie sur le danger pour l'inciter à l'action, la réaction de stress rétablit inconsciemment l'équilibre rompu. Une fois le danger éloigné, s'ensuit normalement la réaction inverse : dite parasympathique. Les rythmes cardiaque et respiratoire sont ralentis, les sphincters relâchés afin de rétablir l'homéostasie. Ainsi, ce mécanisme n'est pas nocif, pour autant que la réaction orthosympathique soit toujours suivie d'une réaction parasympathique complète (BOUNHOURE, 2010);(VAN DRIETTE; CORTEN et al., 2005).

Le processus de stress s'enclenche si la réaction parasympathique n'est pas adéquate. L'individu s'adapte alors à la réaction orthosympathique. L'organisme résistera pendant un certain temps (VAN DRIETTE; CORTEN et al., 2005). Au delà, dans des situations telles qu'un stress trop intense, prolongé ou répété, la réaction de stress bascule alors de l'adaptatif vers un processus dépassé : c'est la phase d'épuisement (DUCROCQ F, 2010).

Détaillons les trois phases du syndrome général d'adaptation décrit par H. Selye :

- L'alarme :

Lors de cette première phase, qui suit la rencontre avec un stresser, l'organisme se prépare au combat, ou à la fuite. Ainsi, dès la confrontation à une situation évaluée comme stressante, des catécholamines sont libérées par l'organisme. Les catécholamines sont des hormones secrétées par la glande médullo-surrénale. On distingue trois catécholamines : la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. Ces hormones ont pour effet d'augmenter la volémie, augmenter les fréquences cardiaque et respiratoire, augmenter la pression artérielle, accroître les niveaux de vigilance, et élever la température corporelle (cf. figure 1 ci-après). Lors de cette phase, on observe également une mydriase : les pupilles sont dilatées ce qui permet d'augmenter la luminosité visuelle (cf. figure1 ci-après). Toutes ces modifications ont pour but de fournir l'oxygène nécessaire aux muscles et au cœur, et de préparer l'organisme à réagir.

Si l'agent stressant reste présent, l'individu entre alors dans le second stade, la résistance (INRS, 2011).

- La résistance :

Lors de cette phase, de nouvelles hormones sont secrétées : les glucocorticoïdes. Elles augmentent le taux de sucre dans le sang afin d'apporter l'énergie nécessaire aux muscles, au cœur, et au cerveau. L'organisme se prépare ainsi aux dépenses énergétiques que nécessitera la réponse au stress. Les glucocorticoïdes ont la particularité de pouvoir freiner leurs propres sécrétions par rétrocontrôle. L'organisme se stabilise alors (INRS, 2011). Les taux d'hormones, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la pression artérielle retournent alors à la normale et l'organisme répare d'éventuelles lésions ou blessures (accélération de la vitesse de coagulation...) (cf. figure 1 ci-après).

Si la situation stressante perdure encore ou s'intensifie, les capacités de l'organisme peuvent être débordées : c'est la phase d'épuisement (INRS, 2011).

- L'épuisement

Pour faire face à cette situation persistante, l'organisme produit toujours plus d'hormones. Le système de régulation devient inefficace. Les récepteurs du rétrocontrôle deviennent moins sensibles aux glucocorticoïdes dont le taux ne cesse d'augmenter dans le sang. Le système de rétrocontrôle devient inopérant. L'organisme est alors submergé d'hormones, en permanence activé, il s'épuise. Il s'agit du passage à un état de stress chronique, pathologique (INRS, 2011);(VAN DRIETTE; CORTEN et al., 2005).

En résumé, pour Selye, le stress est une réaction hormonale physiologique linéaire, non spécifique que l'on peut décomposer de la sorte : (cf. figure 1 ci-après)

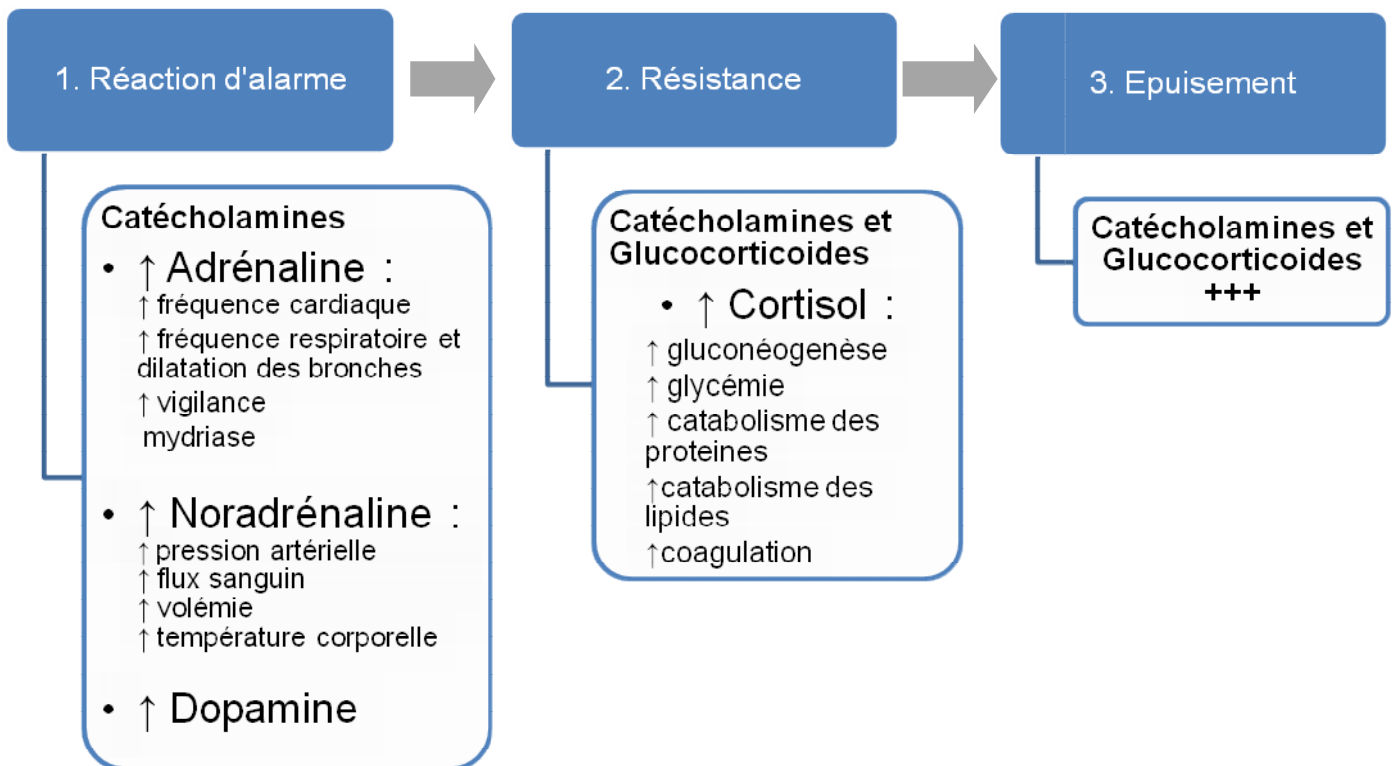


Figure 1 : Syndrome général d'adaptation au stress

Ces premiers travaux sur le stress reposent sur un schéma stimulus-réponse. Cette conception est imparfaite car elle ne prend pas en compte les variations interindividuelles. En effet, une situation peut être perçue comme stressante par un individu, mais pas par un autre. Par ailleurs cette conception ne tient pas compte des composantes psychologiques de l'individu et le considère comme passif devant le stresser (GUILLET, 2012). La définition de Selye présente ainsi des limites de la définition de Selye qui n'aborde ni les divers aspects émotionnels et psychologiques selon les individus, ni le contexte de la situation, ni son évolution. En revanche, sa définition a le mérite de poser clairement les bases physiques et biologiques du stress, que nous conserverons pour la suite de ce travail (HOAREAU, 2001).

1.1.2 Conception interactionnelle

Le concept de Selye a été complété à partir de 1960 par John W. Mason (1924-2014) qui a démontré le rôle des facteurs cognitifs et de l'activation émotionnelle dans l'intensité des réponses au stress, et l'importance de celle-ci (MASON, JW, 1971). En effet, une émotion ou un vécu positif génère un « stress positif ». Et inversement, une émotion ou un vécu négatif induisent un acte négatif. C'est la composante psycho-émotionnelle qui va donner un caractère positif ou négatif à la façon dont le sujet perçoit la situation. C'est de là qu'est née dans l'esprit de beaucoup, la notion de « bon » et de « mauvais » stress. Or le stress est intrinsèquement neutre, tout dépend de comment l'individu l'intègre (HOAREAU, 2001).

En effet, nous ne sommes pas tous égaux face au stress. Ainsi, la réaction de stress varie chez les individus en fonction de facteurs génétiques et comportementaux liés à l'âge et la personnalité de l'individu, à son environnement, ainsi qu'à ses capacités individuelles d'adaptation. La conception du stress s'est progressivement élargie et complexifiée, et sa dimension psychologique et émotionnelle s'est développée (BOUNHOURS, 2010). Éloignées d'une simple relation de cause à effet, les conceptions dites interactionnelles du stress mettent l'accent sur la dimension cognitive entre le facteur de stress et la réponse de l'individu (GUILLET, 2012).

Ainsi, la théorie cognitive du stress a été décrite par Seymour Levine (1925-2007). Ce dernier a démontré les influences du conditionnement, de l'imprévu et de la nouveauté. La réponse biologique au stress est modulée par ces facteurs (LEVINE & HENNESSY, 1976).

En 1984, le modèle de Lazarus et Folkman, souligne que le stress psychologique est déterminé par la perception individuelle de la relation avec l'environnement. Cette perception individuelle résulte de facteurs personnels tels que croyances, vulnérabilité, ressources mentales, de facteurs situationnels et environnementaux (LAZARUS, 1993); (GUILLET, 2012). En effet, selon Lazarus et Folkman, le stress n'est pas défini comme une simple réponse, mais il apparaît comme un déséquilibre entre l'individu et son environnement. Le stress apparaît alors dans les situations évaluées par l'individu comme débordant ses ressources et le mettant en danger (BOUNHOURS, 2010). Selon ce modèle, les effets du stress dépendent alors de deux mécanismes indissociables : d'une part l'évaluation par l'individu de la situation stressante (ou du stressor), et d'autre part de la mise en place d'ajustements pour parer à cette situation (cf. figure 2 ci-après). L'environnement est constamment évalué subjectivement par l'individu, conséquence d'un système d'évaluation et de réévaluation permanente (WILLMANN M, 2012); (LAZARUS, 1993).

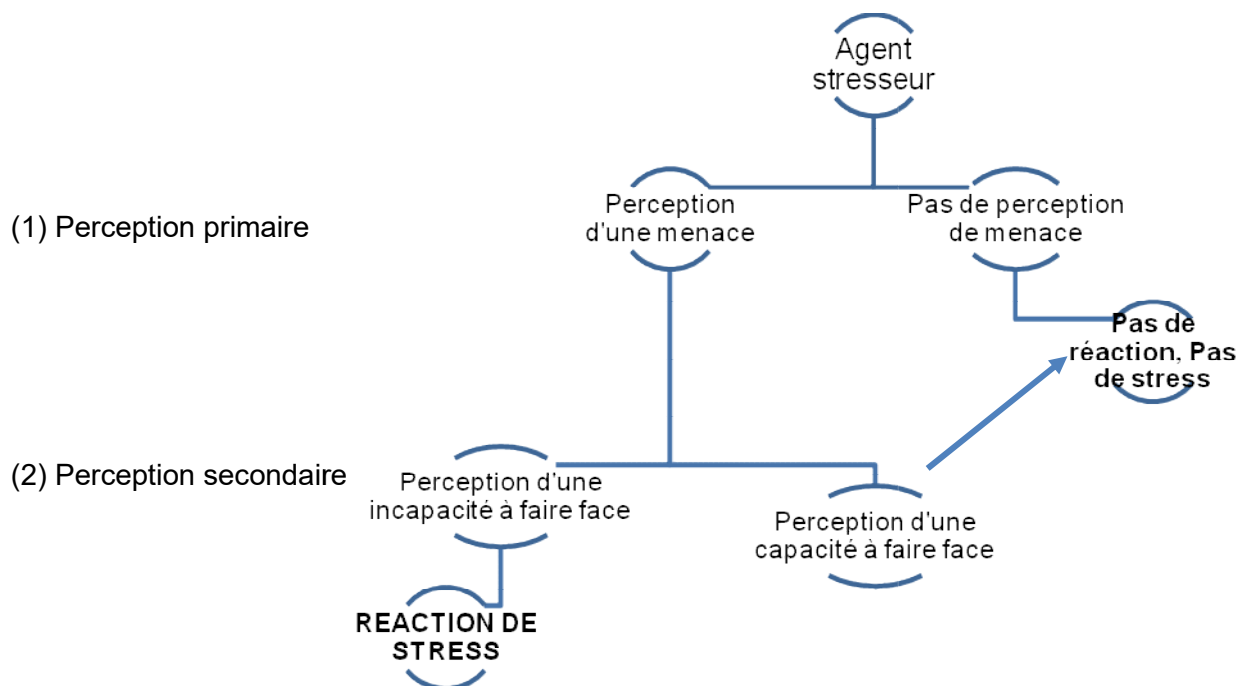


Figure 2 : Schéma des différentes réactions individuelles face à un str; Modèle de Lazarus (INSERM, 2011)

Si l'individu ne perçoit pas de menace, il ne percevra pas de stress. Si l'individu perçoit une menace, il évalue ensuite celle-ci par rapport à ses ressources et les moyens dont il dispose pour y faire face. Si ses ressources lui semblent suffisantes pour affronter la menace, il ne percevra aucun stress. La réaction de stress aura lieu quand la menace perçue sera accompagnée du sentiment d'une incapacité à y faire face. La réaction de stress est donc conditionnée par deux évaluations subjectives : une évaluation primaire (1) (cf. figure 2 ci-dessus) : perception ou non d'un danger, et une évaluation secondaire (2) (cf. figure 2 ci-dessus) : perception d'une capacité ou incapacité à faire face. Ainsi, l'évaluation personnelle joue un rôle essentiel dans la transaction entre environnement et individu. Cette évaluation est la cause des différences individuelles des effets finaux des stressants (cf. figure 2 ci-dessus) (INSERM, 2011).

Lazarus définit le «*coping*» comme l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux, mis en œuvre pour gérer des demandes externes et/ou internes spécifiques, qui sont évaluées comme menaçant ou excédant les ressources de la personne (LAZARUS, 1993). «*Coping*» est un terme anglais qui ne possède pas d'équivalent en français. De l'anglais "*to cope*" = faire face, il définit la manière dont on fait face, dont on s'ajuste, à une situation jugée à priori délicate à gérer (PARANT, 2013). Lazarus décrivait différentes stratégies de *coping* Les différentes manières de s'adapter à un stress sont : soit de positiver, soit de relativiser (par exemple comparer à des situations pires, ou chercher ce qui peut sortir de positif), soit de modifier le sens ou la valeur de la situation, soit d'éviter la situation (mise à distance ou minimisation) (LAZARUS, 1993).

Depuis sa première définition, les concepts associés au stress ont évolué (cf. figure 3 ci dessous). Ainsi l'hypothèse d'une réponse physiologique linéaire et non spécifique décrite par Selye en 1936, est remplacée aujourd'hui par celle de processus psychobiologiques complexes dépendant des individus (MOISAN ; LE MOAL, 2012). On comprend aujourd'hui que la réponse au stress n'est pas linéaire ni reproductible, mais différente selon les individus, leurs émotions, leur vécu, leur expérience, leur environnement et leurs ressources. Le stress se définit alors comme "le déséquilibre entre les sollicitations faites à l'individu, et les ressources dont il dispose pour les affronter" (LAZARUS, 1993).

Les définitions actuelles du stress vont dans ce sens : Selon l'OMS « le stress apparaît chez une personne dont les ressources et stratégies de gestion personnelle sont dépassées par des exigences qui lui sont posées » (OMS, 2001). Le stress traduit donc un déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes que lui impose son environnement et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face.

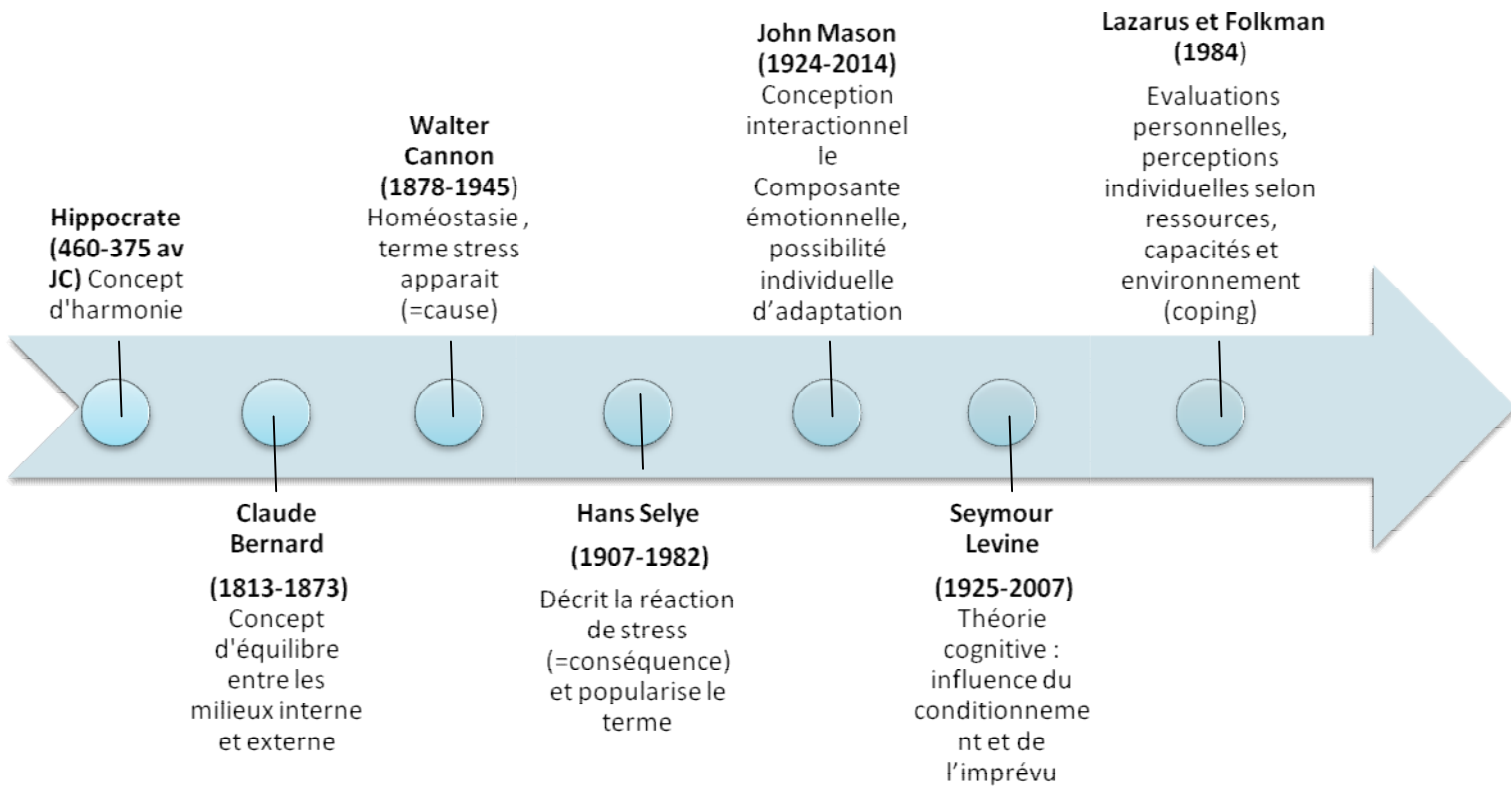


Figure 3 Chronologie de la naissance du stress

1.2 Mécanismes physiologiques du stress

La réaction de stress se caractérise par une activation du système nerveux autonome sympathique et de l'axe corticotrope, induisant une libération d'hormones dans le sang par les glandes surrénales. Cette activation est observable lors d'un stress aigu.

La biologie du stress fait intervenir de nombreux systèmes biologiques.

1.2.1 Le cortex cérébral

La première étape de la cascade de la réaction de stress est l'interprétation d'une menace. Lorsque des stressseurs sont perçus, le cerveau active des systèmes spécifiques.

Le cerveau n'est pas seulement constitué de deux hémisphères : il est issu de trois évolutions majeures. Ces trois strates de développement anatomique et fonctionnel comprennent (cf. figure 4 ci-dessous) la strate reptilienne (qui gère les besoins individuels et primitifs), la strate limbique (lieu de la conscience immédiate du soi, siège des émotions et motivations, de la personnalité, et du connu) et la strate néo-corticale où l'on retrouve la partie préfrontale (qui permet de gérer le nouveau et l'inconnu) (FRADIN, 2008).

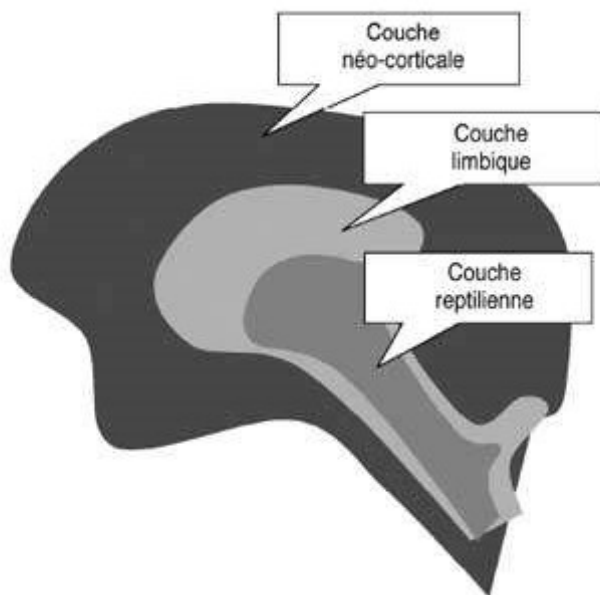


Figure 4 Le cerveau tri-unique selon Paul D. MACLEAN et J. FRADIN; 2016

La strate reptilienne est la plus basse et la plus intérieure. C'est le cerveau inconscient. Elle gère la vie et la survie individuelle : boire, manger, dormir, se reproduire et préserver son intégrité corporelle. Elle est également le point de départ des circuits verticaux du stress (FRADIN, 2016).

Lorsque le *locus caeruleus*, noyau de la strate reptilienne (situé dans le tronc cérébral) reçoit des informations de la périphérie, sa stimulation active le cortex préfrontal par le biais de ses nombreuses projections noradrénergiques et permet alors la production de catécholamines (Adrénaline et Noradrénaline) (MOISAN & LE MOAL, 2012).

Le cortex préfrontal, de manière inconsciente, détecte si la situation est ou non adaptée et va activer les centres du stress en cas de non adaptation (FRADIN, 2008); (MONSEMPES, 2006).

1.2.2 L'amygdale

Le complexe amygdalien est un ensemble de noyaux situé dans le lobe temporal du cerveau, issu de la strate limbique, selon la théorie du cerveau tri-unique. Il est impliqué dans les intégrations et réponses émotionnelles. En effet, l'amygdale reçoit des afférences de tout le cortex cérébral, de l'hippocampe, ainsi que de tous les systèmes sensoriels. L'amygdale est en interaction avec le *locus caeruleus* (cf. figure 5 ci-après). Elle est également reliée à l'hypothalamus. Par l'hypothalamus, le complexe amygdalien influence le fonctionnement du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, ainsi que l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Par ses liens avec le cortex, l'amygdale ajoute une tonalité émotionnelle aux stimulations de ce dernier (GALINOWSKI & LOO, 2003). Le complexe amygdalien possède ainsi un rôle majeur dans l'orchestration des réponses comportementales et biologiques du stress.

Sur le plan expérimental, la stimulation électrique de certains noyaux amygdaliens augmente l'attention et la vigilance. L'amygdale joue notamment un rôle dans le déclenchement du réflexe de sursaut. Une stimulation spécifique de la partie latérale de l'amygdale chez l'animal, provoque une réaction de peur et d'agressivité. D'autre part, en cas de lésion de l'amygdale, l'animal montre alors un émoussement émotionnel (GALINOWSKI & LOO, 2003). L'amygdale étant le lieu de la mémoire émotionnelle, elle intervient dans l'évaluation du stress (cf. figure 5 ci-après). Les effets observés en cas de stimulation de l'amygdale sont semblables aux effets du stress.

L'amygdale influe sur le système nerveux sympathique autonome qui est activé lors d'un stress aigu. Cet axe fournit une réponse rapide au stress, de l'ordre de la seconde.

1.2.3 Le système nerveux autonome

Le SNA est composé de deux parties aux fonctions antagonistes : le système nerveux (SN) sympathique, et le système nerveux parasympathique.

Le SN parasympathique favorise la croissance et la digestion, et diminue les fréquences respiratoire et cardiaque. Il est stimulé par le sommeil ou un repas copieux, et inhibé lors d'un stress.

Le SN sympathique, quant à lui, ralentit le système digestif, augmente les fréquences cardiaque et respiratoire, et favorise l'hyperglycémie et la dilatation des pupilles. Il est stimulé par l'excitation, la vigilance, ou le stress (POTIER, 2015).

1.2.4 L'hippocampe

Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope dans le stress, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR), exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif (cf. figure 5). L'anxiété lors de la réaction de stress peut ainsi provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement de l'hippocampe (GALINOWSKI & LOO, 2003).

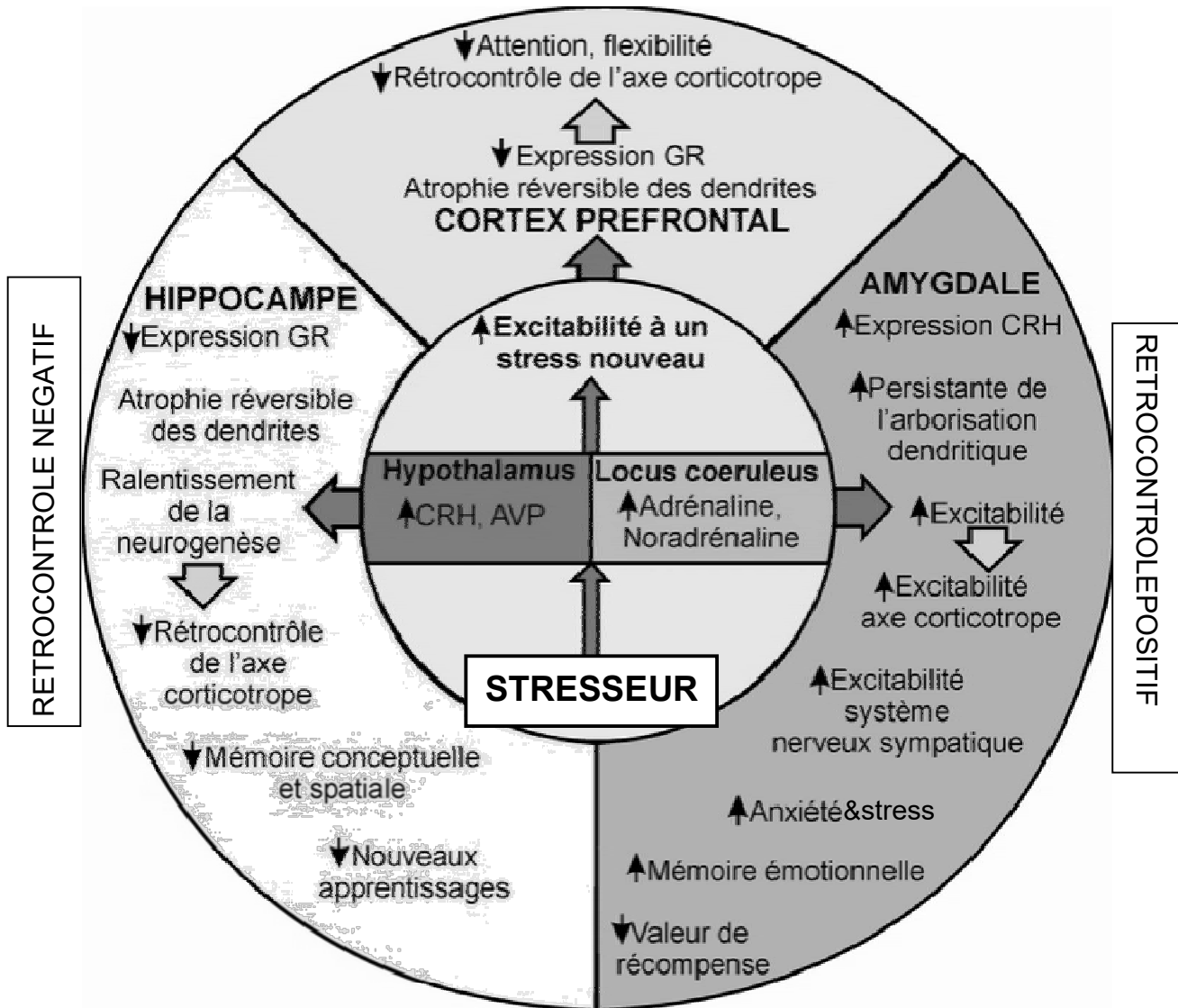


Figure 5 : Effets du stress chronique sur le cerveau d'après (INSERM, 2011)

GR : Récepteurs aux Glucocorticoïdes;
 AVP : Arginine-Vasopressine;
 CRH : *Corticotropin-Releasing Hormone*

1.2.5 L'axe corticotrope

L'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien, ou axe corticotrope, intervient lors de phase d'adaptation, afin d'inverser les réactions dues au stress (par rétrocontrôle).

L'activation de cet axe représente la composante lente de la réaction au stress (de l'ordre de quelques minutes). Cette activation est moins rapide que celle du système nerveux. En effet, elle fait intervenir des messages endocriniens (hormones) et non des messages nerveux, ces derniers étant plus rapides.

L'axe corticotrope, répond à une sécrétion de CRH (*Corticotropine-Releasing Hormone*) par l'hypothalamus. Les neurones contenant du CRH sont régulés par l'amygdale et l'hippocampe.

- L'hypothalamus

L'hypothalamus est la partie du cerveau qui assure le lien entre le système nerveux et le système hormonal. L'hypothalamus est régulé par le système limbique (hippocampe, amygdale). Sous leur influence, l'hypothalamus synthétise la corticolibérine (CRH) et l'Arginine-Vasopressine (AVP) (cf. figure 5). L'AVP est un co-facteur synergique de CRH. Ces hormones agissent sur l'hypophyse.

- L'hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine de petite taille située à la base du crâne dans une loge nommée « selle turcique ». L'hypophyse est attachée au cerveau par la tige pituitaire. On lui distingue trois lobes : l'adénohypophyse, située en avant, qui secrète de nombreuses hormones (hormone de croissance GH, LH, FSH, Prolactine...) dont l'ACTH (Adéno-CorticoTrophine Hormone), la neurohypophyse située en arrière et assure le stockage de l'ocytocine et de la vasopressine, et le lobe intermédiaire, qui ne se développe pas chez les humains.

Le CRH produit par l'hypothalamus stimule la sécrétion hypophysaire d'ACTH. Cette hormone agit au niveau du cortex surrénalien en stimulant la sécrétion de corticostéroïdes (ABDOULAYE D, 2006).

- Les glandes surrénales

Les glandes surrénales, jouent un rôle important dans la physiologie du stress. En effet, elles sont le lieu de synthèse des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et des corticostéroïdes (cortisol et aldostérone) qui sont les hormones du stress. Les glandes surrénales sont des organes pairs, situées chacune aux pôles supérieurs des deux reins (pôle apical). Chez les mammifères, les surrénales sont formées de deux glandes endocrines associées anatomiquement, mais embryologiquement et fonctionnellement différentes. En effet, chacune présente des cellules, une origine embryonnaire et un rôle physiologique différents (cf. figure 6 ci après) :

- La médullosurrénale, plus interne, est constituée de cellules nerveuses dites chromaffines qui ont migré à partir des cellules de la crête neurale et qui secrètent des catécholamines. Lorsque les cellules chromaffines sont stimulées par les neurones sympathiques, celles-ci libèrent les

catécholamines dans le compartiment sanguin, dans un rapport d'environ 20 % de noradrénaline, pour 80 % d'adrénaline (FULLA et al., 2009). La médullosurrénale est reliée via des réseaux neuronaux au cortex cérébral. Elle est responsable de la réponse rapide à la réaction de stress (DUM et al., 2016).

- La corticosurrénale peut être anatomiquement subdivisée en trois couches concentriques : la zone réticulée, la zone fasciculée, et la zone glomérulée du centre vers l'extérieur. C'est dans la corticosurrénale que sont produites les hormones minéralocorticoïdes (aldostérone) et glucocorticoïdes (cortisol) et certaines hormones sexuelles. La zone dite glomérulée produit l'aldostérone, la zone fasciculée le cortisol, et la zone réticulée la testostérone et la déhydroépiandrostérone (DHEA). La synthèse de cortisol est stimulée par l'ACTH (cf. figure 8) (VIOLE N., 2008); (ABDOULAYE, 2006).

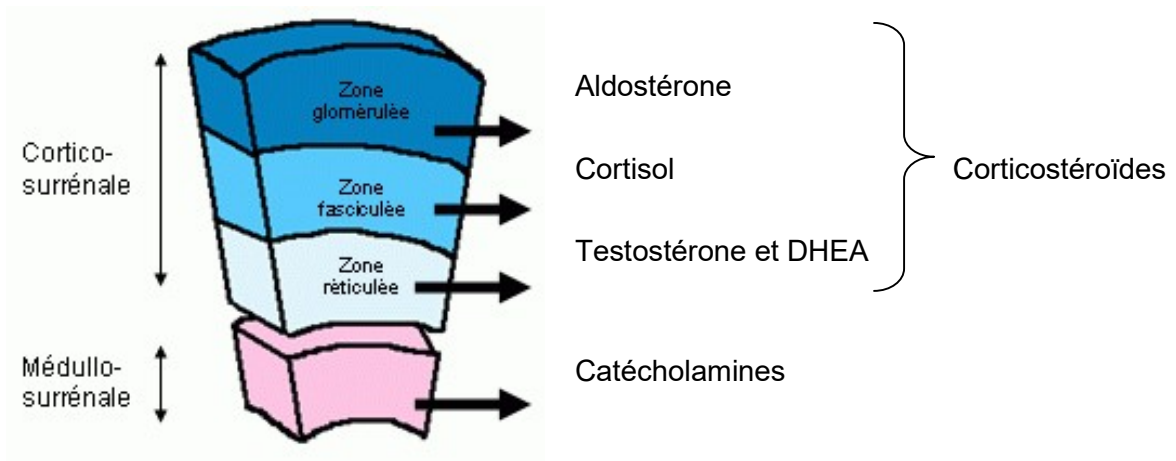


Figure 6 : Schéma de l'organisation d'une glande surrénale d'après SEGUY

DHEA : DéHydroEpiandrostérone

Ainsi l'axe corticotrope est activé à partir de l'hypothalamus qui synthétise CRH et l'AVP. Dans l'hypophyse, des récepteurs captent les facteurs hypothalamiques, ce qui déclenche la libération d'ACTH par l'hypophyse. Au bout de cette chaîne de réactions, est synthétisé le cortisol qui exerce un rétrocontrôle négatif sur les hormones hypothalamo-hypophysaires à plusieurs niveaux (cf. figure 8 ci-après) (FULLA et al., 2009).

- Le Cortisol

Le cortisol ou hydrocortisone (11 β , 17,21-trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione) cf. figure 7 ci-contre, est une hormone

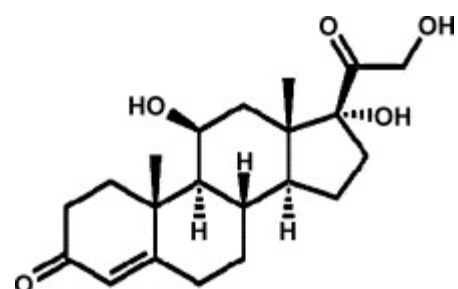


Figure 7 Formule semi-développée du cortisol d'après SZYMANOWICZ

stéroïde liposoluble, principal représentant du groupe des hormones des glucocorticoïdes (SZYMANOWICZ, 2011).

Dans le compartiment sanguin, le cortisol se lie à des protéines transporteuses (albumine et *Cortisol Binding Globuline* CBG). La liaison aux protéines transporteuses est réversible. Une faible portion reste libre, c'est la fraction active, quantifiable. La demi-vie du cortisol est de 2 heures (SZYMANOWICZ, 2011).

En dehors de tout stress, le taux de cortisol et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire varient selon un rythme circadien lié à l'alternance jour/nuit. Chez l'homme, on note une variation nyctémérale de la cortisolémie en relation avec l'ACTH. On observe un pic de cortisol plasmatique vers huit heures du matin, puis le taux va lentement diminuer jusqu'au soir, et augmenter progressivement durant la nuit.

Lors d'une réaction de stress, les glucocorticoïdes vont permettre la prolongation de l'adaptation de l'individu en favorisant la lipolyse des acides gras, et la synthèse du glucose à partir des acides gras et d'acides aminés (néoglucogenèse). Ces réactions sont lentes mais prolongées et assurent ainsi la disponibilité du glucose, source d'énergie comblant ainsi la consommation importante de glucides induite par les catécholamines (VIOLLE N., 2008).

- Activation de l'axe corticotrope et rétrocontrôle

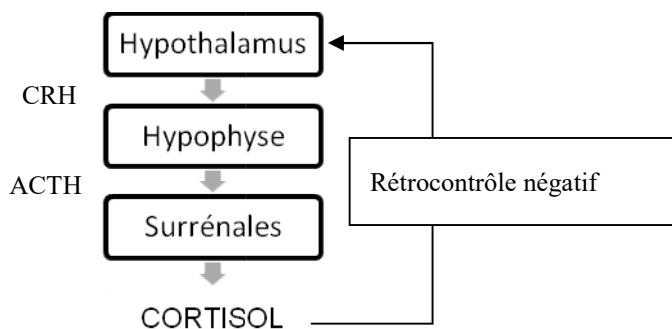


Figure 8 : Schéma de l'activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

ACTH : *AdrenoCorticoropic Hormone*

CRH : *Corticotropin-Releasing Hormone*

1.3 Les stressseurs

1.3.1 Chez l'animal

Les différents stressseurs expérimentaux qui peuvent être utilisés chez l'animal sont (liste non exhaustive) :

- l'exposition à des températures extrêmes,
- l'exposition au bruit, à la lumière,
- la contention ou l'immobilisation de l'animal,
- l'immersion (pour les animaux terrestres),
- l'inhalation de toxiques,
- un choc électrique plus ou moins intense,
- une mise en situation de surpopulation, surpeuplement,
- un changement d'environnement (ex : test de l'*Open-Field* où l'animal est placé dans un espace nouveau de grande taille), changement de compagnons,
- un stress hémorragique par coupure, blessure.

Ce sont majoritairement des stressseurs physiques, seules les mises en situation de surpopulation et le changement d'environnement sont des stressseurs psychiques. (SZAFARCZYK & IXARI, 1993); (GALINOWSKI, 1993).

1.3.2 Chez l'homme

- Stressseurs expérimentaux

Les stressseurs utilisés chez l'homme sont par exemple (liste non exhaustive) :

- l'exposition au bruit,
- des stimuli douloureux,
- l'exposition à des températures extrêmes,
- une contrainte mentale aiguë, calcul mental chronométré,
- la prise de parole en public sans préparation,

- l'exposition à des images ou films violents.

Les trois premiers étant des stressseurs physiques, les trois derniers des stressseurs psychiques (CONSOLI, 1993).

Cinq catégories de stressseurs sont décrites par Segerstrom et Miller (2004) :

- Les stressseurs aigus, limités dans le temps (5 à 100 minutes), par exemple les stressseurs expérimentaux utilisés en laboratoire sont typiquement des stressseurs aigus.

- Les stressseurs naturels brefs, par exemple le passage d'un examen, entretien d'embauche...

- Les séquences d'événements stressants, par exemple la perte d'un proche, catastrophe naturelle vécue...

- Les stressseurs chroniques, par exemple une maladie chronique. La particularité de ces stressseurs est leur durée prolongée et le fait que l'individu ne détient aucune information sur la durée de l'exposition. C'est ces stressseurs que nous étudierons dans la suite de ce travail.

- Les stressseurs distants, également appelés "stress post-traumatique" par exemple des traumatismes resurgissant plusieurs mois ou années après l'exposition, en raison des séquelles émotionnelles persistantes (viol, retour de guerre).

Les deux premières catégories : stressseurs aigus et naturels, résultent d'une réponse adaptative, les trois autres catégories sont délétères (SEGERSTROM, 2004); (INRS, M.MOUZE-AMADY,2014).

1.4 Manifestations cliniques de la réaction de stress

Nous venons de voir que suite à une situation de stress aigu les systèmes hormonaux et le système nerveux sympathique agissent de concert de sorte à assurer un afflux de sang dans le cœur, le cerveau et les muscles et à préparer l'organisme à réagir (soit à attaquer, soit à fuir).

On observe ainsi en réponse à un stress aigu (cf. tableau I ci-dessous) : une augmentation de la pression artérielle, accélération des rythmes cardiaque et respiratoire, vasoconstriction, accélération de la coagulation (en vue de pallier rapidement à une éventuelle blessure), augmentation de la vigilance, de l'attention et de la surveillance, mydriase (la dilatation des pupilles permet d'augmenter la vigilance), pilo-érection, sudation, hyperthermie. A l'inverse, les fonctions qui sont secondaires à la survie seront inhibées. On observe ainsi une mise au repos de la digestion, une fermeture des sphincters, une réduction de l'appétit, une diminution de l'immunité, une inhibition des fonctions sexuelles et reproductives et une réduction de la croissance (CHEMOUNY, 2012).

Tableau I : Réponses de l'organisme à un stress chronique, (d'après CHEMOUNY 2012)

<u>Fonctions augmentées</u>	<u>Fonctions inhibées</u>
Stimulation hypothalamus Sécrétion adrénaline et noradrénaline Sécrétion cortisol <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fonctions cardiovasculaires</u> : ↑ Pression artérielle Accélération de la fréquence cardiaque Nouvelle répartition sanguine avec afflux de sang dans le cerveau, les muscles, le cœur Accélération de la coagulation sanguine • <u>Fonction respiratoire</u> : Accélération de la fréquence respiratoire • <u>Fonction cérébrale</u> : ↑ Vigilance, attention, et surveillance ↑ Agressivité ↑ Fonctions de défense • <u>Fonctions métaboliques</u> : Mobilisation des réserves énergétiques à partir du glycogène, des réserves de graisses, et de protéines. ↑ Sécrétions acides estomac : reflux acidité Hyperthermie Mydriase ↑ Stimulation nerveuse de la vessie : Mictions fréquentes 	↓ Croissance ↓ Immunité <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fonctions vasculaires</u> : Nouvelle répartition sanguine avec diminution des débits sanguins intestinaux, estomac, organes sexuels. • <u>Fonctions digestives</u> : Mise au repos du système digestif Diminution de l'appétit, Fermeture des sphincters • <u>Système hormonal</u> : Inhibition des fonctions sexuelles

PARTIE 2 : Physiopathologie liée au stress

Les stress aigus également dits ponctuels, se distinguent des stress permanents dits chroniques selon leurs durées.(BOUNHOURE, 2010). Nous avons déjà évoqué la différence entre réaction de stress (physiologique) et processus de stress (ce dernier étant pathologique).

Si le stress aigu est une réponse adaptative bénéfique pour l'individu, en revanche le processus de stress chronique est quant à lui néfaste et peut conduire à diverses pathologies. Ces effets néfastes résultent d'une dérégulation des systèmes de stress normalement coordonnés. Ainsi lorsqu'une situation de stress se prolonge ou que la survenue de stressseurs est trop fréquente, les processus habituellement mis en place par l'organisme pour résister vont devenir délétères et des pathologies risquent d'apparaître. Les réponses au stress sont nécessaires à la survie mais elles deviennent nuisibles à notre santé en fonction de leurs fréquences et de leurs durées (MOISAN & LE MOAL, 2012).

De plus chez l'homme, les effets pathologiques du stress proviennent également du fait que la réaction du stress sélectionnée par l'évolution est de moins en moins adaptée aux stressseurs auxquels l'homme est actuellement confronté. En effet, on distingue deux types différents de stress : le stress cognitif dû à des traumatismes psychiques (émotions violentes, chagrins intenses, effroi...), le stress non cognitif dû à des traumatismes ou blessures physiques (infections, douleurs intenses, chaleur ou froid excessif, bruits intenses ou prolongés). Ces deux types de stress, physique et psychique sont souvent associés. Alors que la réponse primitive à un stressseur est principalement orientée vers l'adaptation de l'organisme à des dangers physiques et immédiats, de nos jours les situations de stress chez l'homme sont principalement d'origine psychosociale. L'organisme est donc régulièrement mis en alerte, sous tension, afin de se préparer à un combat ou une fuite, qui n'auront finalement pas lieu (VIOLLE N., 2008).





Après avoir exposé les conséquences que peuvent produire les situations de stress chronique sur l'organisme et les différentes méthodes pour le quantifier, nous étudierons le cas du stress dans les pathologies chroniques. Les patients atteints de pathologies chroniques étant soumis à des situations plus fréquentes de stress du fait de leur état de santé.






2.1 Effets du stress chronique

Une surexposition au stress provoque, comme nous l'avons précédemment vu, dans un premier lieu une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela se caractérise par un accroissement de la masse du cortex surrénalien, par une augmentation des concentrations basales de cortisol, ainsi qu'une réduction du rétrocontrôle négatif. Par ailleurs, chez les animaux soumis chroniquement au même stress, on observe, lors d'une exposition à un nouveau stress, une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire plus intense. Lors de la réexposition à une source de stress, l'organisme réagit plus rapidement et plus intensément. L'organisme est alors en permanence exposé à une quantité anormalement importante de glucocorticoïdes (INRS, 2011).

La chronicité et la répétition du processus de stress sont à l'origine de divers effets délétères sur la santé (cf. tableau II ci-dessous) : pathologies cardio-vasculaires, douleurs, troubles musculo-squelettiques, fatigue, troubles du sommeil, de l'appétit, troubles de l'humeur. Par ailleurs, les états de stress de longue durée peuvent induire une diminution de la résistance aux infections, des pathologies inflammatoires, troubles immuno-allergiques, pathologies auto-immunes, désordres métaboliques, et troubles hormonaux (INRS, 2011).

Tableau II Conséquences du stress sur les différentes parties de l'organisme

ORGANE NORMAL	STRESS AIGU	STRESS CHRONIQUE
Cerveau 	↑ débit sanguin = Clarté de pensée, meilleure concentration	Migraines, tics nerveux, tremblements, anxiété
Cœur 	↑ Fréquence cardiaque ↑ pression artérielle = Améliorent performance	Hypertension et douleurs thoraciques
Poumons 	↑ rythme respiratoire = améliore performance	Toux et asthme
Intestins 	↓ débit sanguin ↑ activité intestinale = Digestion difficile	Douleurs abdominales, ballonnements, spasmes, aérophagie, et diarrhées

Estomac 	↓ débit sanguin ↑ sécrétion acide = Reflux acidité	Digestion difficile, ulcères
Muscles 	↑ débit sanguin = améliore performance	Tension et douleur musculaires
Organes sexuels 	↓ débit sanguin = impuissance (homme) ; règles irrégulières (femmes)	Impuissance masculine et troubles menstruels féminins
Vessie 	↑ stimulation nerveuse = miction fréquente	Troubles mictionnels, symptômes prostatique
Peau 	↓ débit sanguin	Sécheresse, eczéma, psoriasis
Biochimie	↑ Consommation oxygène ↑ Consommation glucose ↑ Consommation lipides = augmentation énergie disponible, améliore performance	Fatigue
Système Immunitaire	Modification expression des cytokines Apoptose du thymus	Immunosuppression Diminution de LT Diminution résistance aux agents pathogènes

LT : Lymphocytes T

En cas de stress chronique, le système digestif est dérégulé suite à la réduction de l'afflux sanguin vers les muqueuses digestives. En effet, en période de stress, l'organisme favorise l'afflux sanguin vers les organes vitaux. Cette diminution aboutit sur le long terme à l'apparition d'ulcères gastro-intestinaux conséquence d'un déséquilibre entre les agressions acido-peptidiques et les moyens de défense. De plus, le stress modifie la motricité intestinale et ralentit la vidange gastrique, ce qui entraîne des troubles digestifs tels que ballonnements, spasmes, aérophagie, douleurs abdominales, anomalies du transit, colopathies (Cf. tableau II) (MICHEL; BLANC, 1993); (INSERM, 2002.).

D'autre part, le stress chronique provoque une dérégulation du système immunitaire en modifiant l'expression des cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 1

(IL-1) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et favorise ainsi une immunosuppression. Le stress induit également une apoptose des thymocytes, provoquant une diminution de la taille du thymus, une lymphopénie (diminution du nombre de lymphocytes sanguins). La réactivité des lymphocytes T est également diminuée. (GALINOWSKI, 1993.) Ce déficit immunitaire induit a pour conséquence une moindre résistance aux infections, agents pathogènes et oncogènes.

Il est intéressant de noter que l'augmentation de la masse du cortex surrénalien, associée aux ulcères gastro-intestinaux et à une diminution de la taille du thymus signe la triade de Selye.

D'autre part, le stress influe sur le cœur. En effet, l'hormone du stress, le cortisol, nous aide à maintenir l'équilibre sodique de notre organisme. Un excès ou un déficit de sodium nuit, entre autres, au fonctionnement normal musculaire dont le muscle cardiaque. Par ailleurs la natrémie influence la tension artérielle. Le stress peut entraîner des troubles cardio-vasculaires notamment une augmentation de la fréquence cardiaque, une hypertension artérielle, des douleurs thoraciques³ voire une arythmie (cf. tableau II). Le stress, par ailleurs, favorise l'athérome, et la survenue d'une ischémie avec un risque accru d'infarctus du myocarde. Enfin par la surstimulation du système sympathique donc de la surproduction d'adrénaline, le stress favorise la survenue de thrombose par une activation excessive des plaquettes sanguines : le stress favorise l'athérome, or une rupture de la plaque d'athérome entraîne la formation d'un thrombus qui obstrue la circulation sanguine et favorise l'ischémie (CHEMOUNY, 2012). L'étude INTERHEART, une étude cas témoin menée dans 52 pays différents, s'est intéressée à l'impact des facteurs de risque modifiables sur l'infarctus du myocarde. Son objectif était de savoir si la relation entre facteurs de risques cardio-vasculaire et maladies coronariennes était la même quels que soient les pays et les origines ethniques des populations. Les neuf facteurs de risque pris en compte étaient : le tabac, les taux plasmatiques des lipides⁴, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, le régime alimentaire, l'activité physique, la consommation d'alcool et les facteurs psychosociaux. Pour cela, 11.000 patients avec un premier infarctus du myocarde ont été comparés avec 13.600 sujets témoins appariés pour l'âge et le sexe recrutés sur les cinq continents. Le stress psychosocial a été estimé par 4 questions simples. Après ajustement pour les principaux autres facteurs de risque, la prévalence des 4 indices de stress est très

³ Les douleurs thoraciques liées au stress (précordialgie) sont de survenue plus fréquente le soir ou la nuit au repos. Ce sont des douleurs de type coups de poignard, picotements, ou blockpnée c'est-à-dire impression de ne pas pouvoir respirer à fond. Elles peuvent être associées à des palpitations. Ces douleurs apparaissent souvent dans un contexte de fatigue, surmenage, stress.... Un diagnostic différentiel nécessite un contrôle cardiologique afin d'éliminer toute pathologie ou complication cardiaque. (SETBON, 2010)

⁴⁴ Le rapport ApoB/ApoA1 a été choisi car le résultat du dosage des apolipoprotéines est indépendant du jeûne

significativement accrue parmi les cas d'infarctus en comparaison avec les témoins (SCHEEN & SCANTAMBURLO, 2012); (INTERHEART; 2004).

De plus, le stress peut également avoir un impact sur la peau et le système nerveux car ils proviennent du même tissu embryonnaire, l'ectoderme. Ensuite, ces deux systèmes se différencient, mais ils conservent des liens étroits (VUST, 2010). Depuis les travaux du psychanalyste. Didier Anzieu en 1995, la peau est considérée comme un reflet du psychisme dans une entité indifférenciée intitulée « moi-peau ». Cette théorie repose sur le lien entre la peau physique des dermatologues et la « peau psychique » barrière entre les milieux interne et externe (CONSOLI, 2006). Le stress est identifié depuis longtemps comme un facteur aggravant de la plupart des maladies inflammatoires cutanées, comme le psoriasis, l'eczéma (SALEWSKI & LISSNER, 2002) le vitiligo et la pelade (cf. tableau II) Les mécanismes par lesquels le stress peut provoquer des poussées au cours de ces maladies restent mal connus dans la plupart des cas, même si plusieurs travaux *in vitro* chez l'animal montrent que des hormones et neuromédiateurs dont la sécrétion est associée au stress, peuvent modifier la nature de la réponse immunitaire (BERARD & THURIN, 2002). Une vingtaine de neuromédiateurs communs à la peau et au cerveau ont été décrits. Lors d'un stress chronique, le cortisol fabriqué en quantité importante stimule les glandes surrénales qui sécrètent des androgènes. Ces hormones à leur tour stimulent la production de sébum ce qui favorise des dermatoses comme l'hyperséborrhée et l'acné (DENJEAN, 2013). Les liens qui unissent stress et troubles cutanés peuvent encore être plus pernicious. En effet, si le stress est un facteur déclenchant de certaines maladies cutanées, l'inverse est également vrai. Les symptômes inesthétiques ou douloureux de certaines pathologies cutanées ont souvent des conséquences sur le psychisme (horreur, répugnance, peur de la contagiosité, honte...) (CONSOLI, 1995). En portant atteinte à l'image de soi, celles-ci peuvent alors également être en retour une source importante de stress. Un cercle vicieux s'installe alors (ROBERT, 2017).

Un des facteurs déclenchant de crises migraineuses le plus fréquemment rapporté par les patients est le stress : dans 50 à 80 % des cas selon les études. Néanmoins, dans toutes ces études, l'attribution du stress comme cause était faite a posteriori. La question de savoir comment le stress peut induire la crise migraineuse n'est pas élucidée même si quelques pistes sont suggérées. Sauro et Becker ont proposé que le stress provoque des modifications neurobiologiques susceptibles d'abaisser le seuil de déclenchement de la dépression corticale envahissante (SAURO & BECKER, 2009). Au niveau neuronal, le stress chronique activerait les médiateurs de l'inflammation (tels que interleukine, TNF) créant une inflammation neurogène et par là, contribuerait à la chronicisation des céphalées (RADAT, 2013).

Le stress a également un impact au niveau musculaire. Notamment, il amplifie la perception de la douleur dans plusieurs maladies dites liées au stress comme le syndrome de fatigue chronique, les troubles musculosquelettiques (TMS) et la fibromyalgie (cf. tableau II) La responsabilité de la baisse de la réponse en cortisol est évoquée dans l'apparition des douleurs diffuses, TMS et fibromyalgie (DAVEZIES, 2013). Les TMS des membres supérieurs et du dos sont de plus en plus souvent rapportés à une combinaison de risques : sollicitations biomécaniques, mais aussi stress, manque de soutien social, forte exigence de productivité... (INRS, 2014).

Le stress est également à l'origine de troubles sexuels chez l'homme ainsi que chez la femme. Les organes sexuels dépendent du SN autonome. Ces troubles sont : une baisse de la libido, impuissance, et dysménorrhées (PEI et al., 2012).

Des troubles psychiatriques peuvent apparaître suite un stress intense ou chronique, tel que la dépression, qui peut succéder à un stress prolongé et intense, des phobies ou peurs irrationnelles peuvent succéder à un choc. L'anxiété est une complication du stress. A la différence du stress, l'anxiété correspond à un état d'alerte, de tension psychologique avec sentiment d'inquiétude et de peur par anticipation (SETBON, 2010) ; En effet, l'anxiété fait davantage référence à une réaction psychique. C'est l'appréhension, l'anticipation de menaces qui provoque cette réaction du cerveau et le place dans une situation d'alerte. Elle est souvent en lien avec un événement futur : une peur par anticipation. Le stress quant à lui, est vécu dans l'instant présent. L'anxiété est un état qui est ressenti de manière diffuse : les sensations sont ressenties comme moins vives que le stress, mais elles persistent dans le temps. C'est une situation qui peut durer plusieurs mois (LA CLINIQUE E-SANTE, 2023; SERVANT, 2007).

Un stress chronique peut conduire à des troubles du comportement. Parfois, "un mauvais coping" peut desservir l'individu, favoriser les addictions et peut avoir une influence négative sur la santé, par exemple en optant pour des conduites à risques (alcool, tabac, drogue, ...) ou des choix d'activités dangereuses. Ainsi le fait de fumer pour gérer son stress augmente le risque de pathologies cardiovasculaires et de cancers. Il en est de même pour la consommation d'alcool, d'excès de nourriture, sucre, et psychotropes (WIART Y, 2014). Lors de période de stress important, les individus modifient aussi leur comportement alimentaire et consomment plus de glucides et de lipides (FOURNIER, 2010). Enfin les conduites à risques tels que la pratique de sports violents, ou de sport dans des quantités irraisonnable sont également néfastes.

Le stress est aussi à l'origine de désordres buccodentaires. En outre, il induit des changements quantitatifs et qualitatifs au niveau de la salive, notamment une diminution de son débit. Ainsi la salive devient plus épaisse et plus visqueuse. Cela favorise la carie dentaire. De plus, la consommation démesurée de saccharose lors des périodes de stress favorise la prolifération de bactéries cariogènes (FOURNIER C, 2010).

On sait que lorsque le système nerveux central est sous le coup d'une émotion, ou d'un stress, la tonicité musculaire augmente (Cf. tableau II ci-dessus). Au niveau de la sphère ORL, ce stress se traduirait par une tension musculaire responsable de grincement et de serrement des dents appelé bruxisme (FOURNIER C, 2010).

Toutes les situations de stress se répercutent sur l'organisme et modifient son fonctionnement (cf. tableau II ci-dessus). L'apparition de certaines pathologies résulterait d'avantage d'une accumulation de mécanismes compensatoires et de dérégulation physiologique que d'un épuisement de l'organisme au sens propre du terme (LE MOAL, 2007).

2.2 Evaluations et quantification de la réaction de stress

2.2.1 Quantification et dosage du stress

L'évaluation de la réaction de stress débute avec les travaux de Meyer en 1930, qui s'intéresse à l'effet du stress provoqué par des événements de vie sur la santé.

2.2.1.1 Chez l'animal

La mesure de variation de paramètres physiologiques tels que la pression artérielle, la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR) ou la température corporelle permettent d'évaluer la réaction de stress chez les animaux.

On observe une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire entre un animal au repos et un animal soumis à un événement stressant (POTIER, 2015); (WARAN ; 1996).

On observe également une augmentation de la température corporelle. Cette augmentation de température est la conséquence de l'augmentation du métabolisme général. La mesure de la température corporelle semble être un marqueur sensible de l'intensité de la réaction de stress. En effet, l'hyperthermie induite par le stress a été décrite chez plusieurs mammifères tels que le babouin, le porc, le lapin, le rat et la souris (VIOLLE N, 2008).

La mesure des taux hormonaux est également largement utilisée pour quantifier le stress. On dose les hormones du stress : cortisol et ACTH. Ainsi, la concentration sanguine en cortisol (ou corticostérone) est utilisée comme mesure indirecte du stress chez de nombreuses espèces animales. Notamment chez les rongeurs et oiseaux, on dose le taux de corticostérone (qui équivaut au cortisol humain). Le dosage de la corticostérone est réalisé dans le plasma sanguin ou dans le sérum par méthode RIA (*RadiolImmunoAssay*) (JARMOUNI IDRISSE, 2002). Après un stress, le premier prélèvement de sang se fait en général 10 minutes après l'exposition au stress. Il faut en effet quelques minutes pour que le taux de cortisol se mette à augmenter dans le sang (PEETERS, 2011); (MORMEDE ; 2007). Par exemple, chez le rat, après exposition à des vapeurs toxiques, on constate un taux de corticostérone multiplié par quatorze et un taux d'ACTH multiplié par dix (SZAFARCZYK et IXARI, 1993). Si le taux de cortisol (ou corticostérone) augmente après un stress, le taux du cortisol de base est diminué par rétrocontrôle en cas de stress chronique.

Les médiateurs immédiats (Adrénaline et Noradrénaline) ont une demi-vie trop courte pour être mesurés de façon stable (POTIER J, 2015). Pour savoir si un animal est soumis à un stress chronique, on utilise des tests de stimulation de l'axe corticotrope à l'aide d'injection d' ACTH⁵. Ces tests montrent en cas de stress, soit une hypersensibilité, soit une hyposensibilité à l' ACTH et un taux de cortisol de base diminué (PEETERS, 2011).

L'hyporéactivité de la corticosurrénale témoigne d'une réponse adaptative à un stress chronique. Après avoir entraîné dans un premier temps des pics de sécrétion de cortisol de façon répétée, une baisse de l'activité corticotrope se met en place par émoussement. Lorsque la situation de stress chronique se traduit, dans la durée, par la présence d'un taux élevé de cortisol, l'organisme réagit en réduisant le nombre et la sensibilité de ses récepteurs cellulaires au cortisol. En somme, si le taux de cortisol est considéré comme un indicateur pertinent en cas de stress aigu, le stress chronique complique l'analyse. Un taux bas de cortisol peut tout aussi bien témoigner d'une situation non stressante que d'une perturbation préoccupante de la réponse biologique au stress. À l'inverse, un taux élevé peut être le signe d'un échappement de la réponse cortisolique, lié à une désensibilisation de l'organisme, aussi bien que d'une capacité de résilience rassurante (DAVEZIES, 2013). Il faut donc à la fois doser le taux de cortisol basal ainsi que le taux de cortisol après une situation de stress, et étudier l'amplitude de l'augmentation.

2.2.1.2 Chez l'homme

- Mesures psychologiques du stress perçu :

En médecine et en psychiatrie, plusieurs méthodes et études psychobiologiques, sont utilisées pour mesurer l'impact des événements stressants, des situations émotionnelles à risque : l'échelle des événements récents, et les échelles de stress perçu. En médecine, la notion « d'événements de vie stressants » (*the life stress event*) a été longtemps préférée à celle de stress.

Le concept d'événements de vie stressants sert à quantifier l'impact des événements stressants qui obligent un individu à un effort d'adaptation pour retrouver un équilibre antérieur. L'individu doit alors, pour tenter de conserver son équilibre, mettre en œuvre un effort d'adaptation.

⁵ *Test à l'ACTH* : Normalement, l'injection de 0,25 mg de Synacthène (ACTH synthétique) entre 08 et 09 heures entraîne après une heure l'augmentation du cortisol plasmatique à un taux atteignant au moins 540 nmol/l . En cas d'insuffisance surrénale : absence de réponse. En cas d'insuffisance corticotrope, la réponse reste limitée

Les évènements stressants de la vie sont nombreux et correspondent à des situations très diverses. Il a été proposé de les distinguer selon :

- les différents domaines de vie dont les principaux sont la famille, le travail, les études, les conditions de vie, la santé, les grandes étapes de la vie (adolescence, ménopause, ...)
- leur durée (caractère ponctuel ou prolongé),
- leur caractère positif ou négatif,
- leur sévérité,
- leur prévisibilité,
- le contrôle que le sujet exerce dessus.

Afin de recueillir ces événements de façon standardisée, plusieurs échelles d'événements de vie ont été proposées. La plus célèbre est celle de Holmes et Rahe en 1967 (cf. Annexe 1) Cette échelle événementielle comprend 43 items dont chacun est pondéré selon le degré de changement et de réajustement qu'il nécessite. Par exemple, le score le plus élevé de 100 correspond au décès du conjoint ; un score de 50 pour un mariage; et 12 pour un départ en vacances. Un score total d'unités de changement de vie est ainsi défini, et exprimé en LCU (*Life Change Units*). Le but de cette échelle est de réaliser une corrélation linéaire entre le LCU total et le risque de présenter un problème de santé (SERVANT, 2007). Plus le score est élevé et plus l'individu doit mettre en œuvre des stratégies pour se réadapter. Il en ressort que les événements à connotation positive, comme le mariage, peuvent constituer des stressseurs. En effet, ils correspondent à un changement dans la vie de l'individu qui peut nécessiter une adaptation (MATHIEU, 1992).

Ces échelles sont imparfaites car elles ne prennent en compte ni l'impact individuel des événements, ni l'adaptation individuelle. L'inconvénient principal de cette approche réside dans la non prise en compte de la résonance émotionnelle individuelle face à un évènement (BROCHIER & OLIE, 1993). A posteriori, on voit également que le poids relatif de ces événements est corrélé aux systèmes économiques, et aux mœurs des sociétés de l'époque (par exemple la perte du travail dans la société américaine des années 1960 a un faible coefficient de négativité; tandis que le divorce a un coefficient très élevé).

La cotation du stress perçu est liée à une dimension temporelle et culturelle, et ne fait pas intervenir la subjectivité du patient. En effet, un évènement de vie ne devient un stress psychoaffectif que lorsqu'il rencontre une personnalité vulnérable (FERRERI, 2004). D'une

manière générale, les études employant ces instruments à pondération standard retrouvent de faibles corrélations entre ces évènements de vie et le stress mental (BROCHIER & OLIE, 1993). Il existe des échelles qui corrigent ce défaut et permettent aux patients de préciser l'impact émotionnel ressenti. Par exemple les échelles Amiel-Lebigre (1984); Eve de Ferreri et Vacher (1985) ou Brown et Harris (FERRERI, 2004). Une méthode préconisée par Brown et Harris repose sur la pondération individualisée des résultats en fonction de l'histoire de l'individu, afin d'apprécier le poids d'un évènement donné. Cette échelle prend en compte la personnalité et les antécédents de l'individu et obtient de meilleures corrélations (BROCHIER et OLIE, 1993).

- Mesures physiques de la réaction de stress :

En physiologie et physiopathologie cardiovasculaires, on utilise des tests validés impliquant une contrainte mentale aiguë. Pour mesurer la réaction de stress on évalue ensuite l'impact sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, ou l'électrocardiogramme, au cours d'enregistrements continus (BOUNHOURE, 2010).

La mesure de la fréquence cardiaque est souvent utilisée car non invasive, mais ce paramètre peut être influencé par un effort physique, ou une pathologie. La fréquence cardiaque étant variable selon les individus, il convient donc d'utiliser la mesure de la variation des fréquences cardiaques avant et après une exposition à un facteur de stress (PEETERS, 2011).

Les progrès de l'imagerie permettent d'étudier l'activité cérébrale pour objectiver l'impact des stress sur les diverses structures anatomiques activées ou inhibées. On étudie l'activité cérébrale, le flux sanguin, la consommation de glucose, avec la caméra à positron dans l'IRM fonctionnelle. La quantification des stress psychologiques au cours d'épreuves provocatrices est difficile mais indispensable pour évaluer leur retentissement, leurs conséquences biologiques et hémodynamiques, en particulier sur l'homéostasie cardio-circulatoire. La provocation des symptômes permet d'étudier en imagerie cérébrale des anomalies de l'activité cérébrale (ABDOULAYE D, 2006).

- Mesures biologiques de la réaction de stress :

Les dosages du cortisol et l'ACTH sont les deux principaux marqueurs quantifiables chez l'homme.

Le dosage du cortisol est un excellent marqueur biologique du stress. En effet, nous avons vu que la sécrétion de glucocorticoïdes augmente lors d'un stress. Il a été démontré que ce taux augmente de façon proportionnelle à l'intensité et à la durée du stress. Le cortisol peut être dosé dans différents compartiments de l'organisme : plasma, salive, urines, cheveux (ABDOULAYE D, 2006).

Le dosage plasmatique du cortisol s'effectue par RIA (*RadiolImmunoAssay*) après une ponction veineuse. Il s'agit de dosage par compétition⁶. Les prélèvements doivent être faits à des moments précis de la journée afin de pouvoir être reproductibles. En effet le cortisol suit un rythme circadien avec un pic maximal au réveil et un minimal à minuit. Sur ce rythme circadien se greffent des pics systématiques. Ce sont soit des pics postprandiaux (liés aux prises alimentaires), soit des pics liés à un effort physique, soit liés aux événements stressants. La ponction veineuse, acte invasif, peut être discutable dans un protocole d'étude sur le stress (INRS, .MOUZE-AMADY, 2014); (MULLER-MATHIEU, 2001). Mais il est apparu que l'étude du pic de cortisol dans l'heure qui suit le réveil constituait un bon témoin de la situation de stress psychosocial : il traduirait, en quelque sorte, l'anticipation par le sujet des difficultés qu'il est susceptible d'affronter dans la journée à venir. C'est aussi un bon reflet de la réactivité de l'axe corticotrope (CHIDA et STEPTOE, 2009); (DAVEZIES, 2013).

Le cortisol et ses métabolites peuvent également être dosés dans les urines (cortisolurie). Après centrifugation des urines, le cortisol libre urinaire (CLU) est dosé sur une fraction des urines des 24 heures. Le CLU représente moins de 1 % des métabolites du cortisol. Il reflète le taux de production du cortisol sur 24 heures. Le dosage de la créatinine urinaire est nécessaire pour valider l'intégrité du recueil urinaire des 24 heures. Le dosage du cortisol libre urinaire est difficile en raison de nombreuses interférences. En pratique courante, il s'agit d'un immunodosage par compétition avec marqueurs non radioactifs, ou plus rarement un radio-immunodosage (SZYMANOWICZ, 2011); (DAVEZIES, 2013). La cortisolurie présente l'avantage d'être atraumatique.

⁶ Des tubes en plastique sont revêtus d'anticorps anti-cortisol en quantité fixe. L'échantillon prélevé amène l'antigène (cortisol). On ajoute des antigènes marqués à l'iode 125. La fixation est proportionnelle au rapport (Ag Cortisol)/(Ag marqués). L'anticorps étant fixé au tube, on élimine le surnageant par lavage. Après lavage, la radioactivité restant dans le tube est quantifiée grâce à un compteur gamma. On déduit ainsi le taux de cortisol de cette valeur de radioactivité (MULLER-MATHIEU, 2001).

Le dosage salivaire du cortisol (corticosalie) est privilégié en raison de sa facilité de réalisation, son caractère atraumatique, sa pratique possible en ambulatoire, son caractère peu onéreux et les possibilités d'échantillons multiples et stables. Toutefois, comme il existe des variations physiologiques postprandiales et des variations inter-individuelles, elle est réservée à la quantification du stress aigu. Le taux de cortisol salivaire suit le rythme circadien du cortisol. Le cortisol se retrouve dans la salive par diffusion passive au niveau des glandes salivaires. Le taux de cortisol salivaire est un bon reflet de la concentration de cortisol libre dans le sang (SZYMANOWICZ, 2011); (PEETERS, 2011). Les prélèvements s'effectuent à l'aide de salivettes (tampons qu'il faut mastiquer pendant quelques minutes). Il faut tenir compte du temps nécessaire pour que le cortisol diffuse dans la salive, chez l'homme ce décalage est de 20 à 30 minutes. Après centrifugation des salivettes au laboratoire, les dosages s'effectuent ensuite par RIA. Les limites de la corticosalie sont les variations inter-individuelles, les variations physiologiques systématiques (postprandiales), une moins bonne corrélation avec les taux plasmatiques pour les valeurs plus élevées, et le fait que la méthode soit réservée aux stress aigus et ne s'applique que peu aux stress chroniques. (SZYMANOWICZ, 2011); (MULLER-MATHIEU, 2001).

Le dosage capillaire du cortisol permet de quantifier les stress chroniques. Les cheveux ont une croissance moyenne de un centimètre par mois chez l'Homme. Ils ont par ailleurs la propriété de stocker de nombreuses molécules. Il s'agit donc d'un échantillon aux propriétés intéressantes : il constitue une fenêtre temporelle de détection plus longue que le prélèvement sanguin ou salivaire ponctuel (3 centimètres de cheveux = 3 mois de sécrétion ; 9 cm = 9 mois...). Le prélèvement est non invasif, facile à réaliser, et il s'affranchit du rythme chronobiologique du cortisol (le rythme circadien est lissé). Les dosages s'effectuent ensuite par RIA. Des biais potentiels existent : les rayonnements UV, certains produits cosmétiques peuvent dégrader le cortisol capillaire (INRS, .MOUZE-AMADY, 2014). C'est une méthode de choix pour quantifier un stress chronique.

D'autre part, la DHEA et le sulfate de déhydroépiandostérone sont également des marqueurs biologiques de stress qui peuvent être utilisés.

Depuis la connaissance du retentissement du stress sur la réaction inflammatoire, les dosages de nombreuses cytokines ont également été proposés comme paramètres : IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , NF- κ B,... Le dosage de l'IL-6 est cependant le marqueur de stress le plus utilisé peut-être parce que c'est une des cytokines dont les taux sont les plus élevés chez les patients

asymptomatiques et parce que les kits de dépistage sont les plus fiables. Les taux sanguins d'IL-6 sont élevés au cours des stress aigu et chronique. L'interprétation de ces dosages de cytokines qui ne se font cependant pas en pratique courante, doit prendre en compte chez les patients porteurs de maladies auto-immunes, les thérapeutiques utilisées qui peuvent fausser les résultats comme une corticothérapie ou bien entendu une biothérapie (traitement par anti-IL6) (DELEVAUX et al., 2013).

On utilise également des tests de stimulation de l'axe corticotrope (par stimulation à ACTH). Ces tests évaluent la réponse à l'ACTH et le taux de cortisol basal.

2.3. Exemple dans deux pathologies chroniques

2.3.1 Définitions

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une maladie chronique est un « problème de santé qui nécessite une prise en charge pendant plusieurs années. » Cette définition regroupe à la fois les maladies non transmissibles (diabète, cancer, asthme...) et les maladies transmissibles persistantes (infection par le VIH), certaines maladies mentales (psychoses..) ou des atteintes anatomiques ou fonctionnelles (sclérose en plaques...). (ARS.)

Une maladie chronique est une affection de longue durée, qui évolue dans le temps, en règle générale lentement, et souvent associée à une invalidité et à la menace de complications graves. Responsables de 63% des décès, les maladies chroniques (cardiopathies, cancers, affections respiratoires chroniques, diabète...) sont la toute première cause de mortalité dans le monde (OMS). Les symptômes les plus graves sont parfois incurables, ont souvent tendance à empirer et alternent des périodes d'accalmie et de rechutes. Elles peuvent causer des incapacités permanentes. Ce type de maladie est en constante augmentation dans le monde. De nombreuses maladies, telles que certaines formes de cancer, qui étaient mortelles par le passé sont devenues aujourd'hui chroniques grâce aux différents traitements. Elles s'ajoutent ainsi aux affections chroniques connues comme le diabète, l'asthme, les maladies cardiaques, les maladies auto-immunes (sclérose en plaques) (BONINO, 2009).

Les pathologies chroniques sont nombreuses et bien que différentes les unes des autres, elles présentent certains points communs :

Les maladies chroniques se définissent par la présence d'une cause organique, psychologique ou cognitive associée à une ancienneté de plusieurs mois, et un retentissement de la maladie sur la vie quotidienne. Ce retentissement peut être une perte d'intégrité, une déficience ou handicap (limitation fonctionnelle des activités), une désocialisation, la dépendance vis-à-vis d'un traitement médicamenteux, d'un régime alimentaire spécifique, d'une technologie médicale ou d'un appareillage; le besoin de soins médicaux ou paramédicaux, d'aide psychologique, d'éducation ou d'adaptation du patient (MINISTERE DE LA SANTE, 2007).

La pathologie chronique est le plus souvent traitable médicalement mais non guérissable et d'évolution silencieuse (en dehors de phases de crises aiguës) (LACROIX & ASSAL, 2011). Son traitement est important pour la survie ou le confort quotidien. Ce traitement implique souvent d'être assuré par le malade lui-même (comme l'auto-injection d'insuline chez le diabétique). Cela

impose une discipline quotidienne et des coûts importants tant sur les plans physique, psychologique, familial, professionnel, social et financier. La pathologie chronique impose au patient des changements de mode de vie. Le patient atteint d'une pathologie chronique doit à la fois contrôler sa maladie, gérer son traitement, être formé pour agir en cas de crise, et accepter une perte de son intégrité.

Du point de vue psychosocial, il a été mis en évidence des difficultés d'adaptation liées à la chronicité de la maladie. Le patient atteint de pathologie chronique est confronté au regard de son entourage (personnel et professionnel) sur sa différence. Il est brutalement privé de liberté et parfois contraint à des renoncements (projets de vie modifiés....). Ainsi, l'apparition d'une maladie chronique quelle qu'elle soit peut entraîner un bouleversement pour le patient (HOUPPE, 2013); (LACROIX & ASSAL, 2011).

Vivre avec une maladie chronique, une fois le traitement institué, nécessite de la part du patient, un ensemble d'aménagements tels que : la connaissance de sa maladie et de ses traitements, des compétences d'auto-observation, d'autosurveillance et d'autoadaptation du traitement en fonction des circonstances et événements de sa vie. Ainsi le sujet habituellement passif dans une situation de maladie aiguë, est confronté dans le cas de pathologie chronique à la nécessité de tenir tôt ou tard un rôle actif et quasi permanent, ce qui est source de stress (SIMON & TRAYNARD, 2013).

2.3.2 Stress et pathologie chronique

La qualité de vie des patients, en particulier ceux souffrant de pathologies chroniques, fait l'objet d'un nombre croissant d'études.

L'OMS, définit la qualité de vie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » (OMS, 1993). Dans les pathologies chroniques, l'impact des symptômes sur le quotidien des patients, les traitements et leurs conséquences, les faibles perspectives de guérison, sont souvent associés à une diminution de la qualité de vie.

Afin de mieux appréhender l'impact des pathologies chroniques sur la qualité de vie des patients, des échelles spécifiques ont été développées. Par exemple, l'échelle MaChroStresseur (cf. tableau III ci-dessous) cote l'impact de la maladie en terme de fatigue, crises, effets

iatrogènes, altérations physiques, combat quotidien, difficultés à affronter les événements de vie.

Tableau III : Echelle MaChroStresseur: Impact de la maladie selon les patients atteints de maladie chronique (DEVEMY et GRENIER, 2006)

Les effets secondaires physiques causés par le traitement ou la surveillance de la maladie (douleur, fatigue, poids, troubles musculaires, gastriques...).
L'impression que votre corps n'est plus le même.
La nécessité de changer vos habitudes en fonction du traitement (alimentation, sommeil, hygiène...)
Le fait de devoir combattre en permanence la maladie.
La fatigue permanente liée à la maladie.
La nécessité de faire constamment attention à ses comportements pour une bonne évolution de la maladie.
L'impression que les capacités physiques diminuent à cause de la maladie
Le sentiment d'avoir du mal à gérer les événements importants de la vie : heureux (mariages, naissances), malheureux (séparation, deuil) ou neutres (déménagement, changement de travail)
Les douleurs brutales, les crises, les malaises soudains.
Le fait d'informer ou de rappeler aux collègues ou supérieurs que l'on est malade.
Les réactions des collègues par rapport à la maladie.
Les réactions (pitié, curiosité, préjugés, incompréhension...) par rapport à la maladie des autres en général.
Le fait d'informer ou de rappeler aux proches que l'on est malade.
Les réactions par rapport à la maladie des proches.
La peur de transmettre la maladie (hérédité ou contagion)
La baisse de revenus à cause de la maladie.
Le fait de ne pas pouvoir faire le métier que l'on souhaite ; la nécessité d'arrêter de travailler, ou de changer de métier depuis la maladie.
Les problèmes administratifs (reconnaissance du statut de travailleur handicapé, remboursements sécurité sociale, ...)
La remise en question de projets à cause de la maladie.
L'impression d'avoir des difficultés à tenir ses rôles familiaux (de parent, de conjoint) du fait de la maladie.
Les séquelles physiques liées à des complications de la maladie.
L'impression de dépendre des autres pour les soins, les activités...
Peur de la mort
Peur de la douleur
Peur d'une aggravation de la maladie, de complications.
Peur des résultats des examens médicaux
Incertitude par rapport à l'avenir

Cette échelle est fondée sur le discours, et le ressenti des patients atteints de pathologie chronique. Le patient indique le degré de difficulté qu'il ressent pour supporter chacune des situations évoquées. On utilise une échelle allant de 1 à 5⁷. Il en ressort que les situations les plus difficiles à gérer pour les patients sont les répercussions physiques, viennent ensuite les peurs (peurs de la douleur, menaces d'aggravation ou de complication de la maladie, incertitude face à l'avenir), les conséquences sociales ou changements relationnels induits par la maladie, et les diminutions de ressources psychosociales (pertes dans domaines financier, professionnel, affectif ou relationnel) (DEVEMY et GRENIER, 2006).

Dans tous les cas, la survenue de la pathologie chronique constitue un événement indésirable non choisi. Elle signe la perte d'un état de santé antérieur et affecte le sentiment d'intégrité physique et/ou psychique. Cette perte d'intégrité, perte du corps sain, fait l'objet d'un processus de deuil. Le travail de deuil, expression créée par Sigmund Freud en 1917 dans l'article « Deuil et Mélancolie » ; est consécutif à la perte d'un objet d'attachement, d'un être cher. Ainsi toute perte peut nécessiter un travail de deuil. Ce concept lié directement à la mort mais également à toute perte, peut être représenté comme un processus quasi linéaire représentant les réactions émotionnelles traversées pour toute perte. Ce modèle de deuil peut être transposé aux cas de pathologies chroniques (cf. figure 9 ci-dessous) (SIMON et TRAYNARD, 2013).

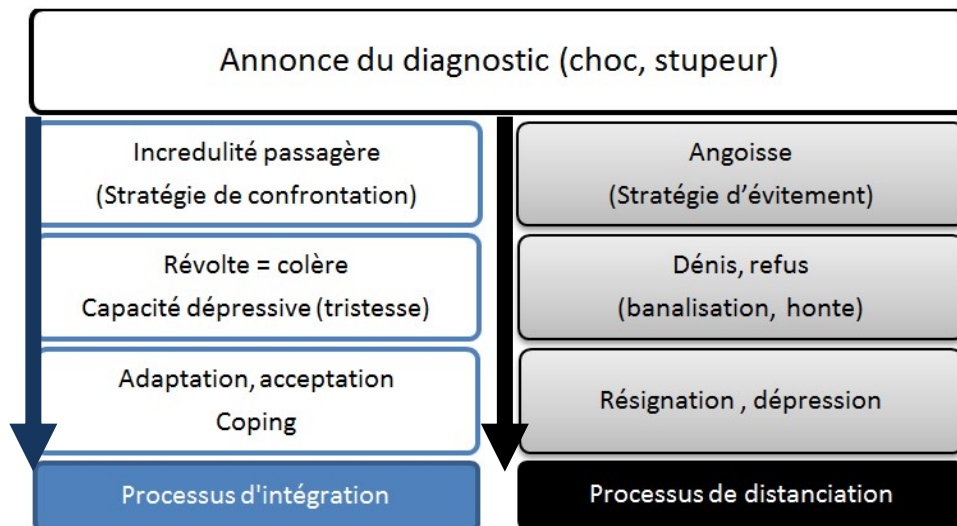


Figure 9 Processus de deuil suite à l'annonce d'un diagnostic de perte d'état antérieur (d'après LACROIX et SIMON)

⁷1 correspond à « très facile à supporter » et 5 « très difficile à supporter », 0 correspondant à « aucune confrontation entre le patient et la situation »

Le processus d'intégration de la perte d'un état de santé antérieur passe par trois stades. Ces différents stades de l'acceptation sont des réactions psychologiques naturelles.

Le premier stade correspond à l'incrédulité qui suit l'annonce du diagnostic comme pour se protéger d'une réalité inadmissible, l'individu refoule cette option. Ce mécanisme de défense inconscient consiste à refouler une réalité insupportable, trop menaçante pour l'équilibre psychique.

Le second stade correspond à la colère : le patient prend conscience de la réalité de l'affection, il se révolte, peut avoir une réaction d'agressivité, un sentiment de culpabilité, ou d'injustice. Suite à une réflexion, un retour sur soi, le patient prend conscience de ce qu'il doit assumer, il sait qu'il ne sera plus comme avant. Ce passage décisif dans le travail de deuil implique une phase de tristesse.

Le dernier stade à atteindre est celui de l'acceptation. L'individu assume, intègre la maladie chronique dans sa vie quotidienne. Il reconnaît que cette dernière implique des contraintes, et prend conscience des risques : la maladie est acceptée ou supportée. Le patient a une nouvelle image de lui incluant sa pathologie. L'idée d'une vie sans maladie chronique est abandonnée, le handicap est admis. Le dépassement de l'épreuve permet la construction d'un avenir avec la maladie, d'un nouveau projet de vie. Si ce processus n'est pas mis en place, il peut y avoir distanciation c'est-à-dire évitement du problème. Dans ce cas on observe alors un premier stade d'angoisse, un second stade de déni, et un dernier stade de résignation. Ce dernier processus étant pathologique. La non-acceptation de la maladie transforme le patient en malade niant totalement sa maladie et donc peu ou pas observant (GIRAUDET, 2006); (JOLIVET et LE, 2011).

Les patients qui expriment un fort impact de leur maladie sur leur quotidien, sont ceux chez lesquels on observe une plus faible observance des traitements et mesures hygiéno-diététique (MOSNIER-PUDAR et al., 2009). Ainsi il est primordial d'identifier ces patients afin de réduire le stress perçu face à leur pathologie.

Du fait de leur chronicité, il existe des points communs et des situations communes à toute pathologie chronique et donc des conduites à tenir non spécifiques pour diminuer le stress ressenti par ces patients. Dans la suite de ce travail, nous prendrons en exemple deux pathologies chroniques pour étudier les imbrications entre le stress et la maladie chronique. D'une part, nous nous intéressons à la pathologie diabétique, pathologie chronique la plus fréquente en France, dont la prévalence est croissante et pour laquelle qualité de vie et observance du patient peuvent être améliorées par réduction du stress. En effet, stress et diabète sont intimement liés : si le premier a une influence sur la glycémie, le diabète lui-même

peut être une source de stress, avec les traitements, les examens de suivi, les risques de complications... (CHAUMEIL et al., 2015). D'autre part, nous étudierons les pathologies cancéreuses, dont la prise en charge à l'officine est de plus en plus fréquente, ainsi plus de 70 molécules anticancéreuses sont disponibles en officine de ville (BERTHOZAT et al., 2014). La découverte de la maladie, les traitements, les hospitalisations, et l'incertitude sont autant de facteurs de stress pour le patient pour lequel on diagnostique un cancer. Nous verrons par ailleurs les effets du stress sur le pronostic de la maladie.

2.3.3 Stress et diabète

Le diabète est une maladie métabolique chronique dont la prévalence est en constante augmentation. En 2014, huit pour cent de la population mondiale adulte était diabétique (OMS, 2022).

Le diabète apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (insulinopénie) ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (insulinorésistance). Il en résulte une hyperglycémie, c'est-à-dire une augmentation du taux de glucose sanguin (INVS, 2014). Sur le plan physiologique, on parle de diabète quand la glycémie à jeun est supérieure à 1,27 g/L. La glycémie est autoréglée. Les systèmes hyper et hypo-glycémiant s'équilibrent de façon à maintenir la glycémie proche de 1 g/L en conditions physiologiques (CRABBE, 2014).

L'insuline est produite par les cellules β (beta) du pancréas. Cette hormone favorise l'utilisation et le stockage du glucose par les tissus musculaire, adipeux et hépatique (glycogénogenèse). L'insuline est une hormone hypoglycémiante qui régule la concentration de glucose dans le sang.

Le glucagon est produit par les cellules α (alpha) du pancréas. Cette hormone est la principale hormone hyperglycémiante. Le glucagon déclenche la libération de glucose à partir du glycogène hépatique (glucogénogenèse) (CRABBE, 2014).

On distingue différents types de diabète sucré : le diabète insulino-dépendant (DID) dit de type 1, et le diabète non-insulino-dépendant (DNID) dit de type 2 (INVS, 2014).

Le diabète de type 1, insulino-dépendant, est beaucoup moins fréquent (environ 5% des cas de diabète traité de l'adulte) (INVS, 2014). En 2017, 9 millions de personnes étaient atteintes de diabète de type 1 (OMS, 2022). Il est principalement causé par la destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas conduisant à une carence absolue en insuline. Pour cette raison, les injections d'insuline sont vitales chez ces personnes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes (HAS, 2014a). La cause du diabète de type 1 n'est pas connue, et en l'état des connaissances actuelles, il n'est pas évitable (OMS, 2022).

Le DNID est la forme la plus fréquente du diabète (plus de 95% des cas de diabète traité de l'adulte) (OMS, 2022). Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, les deux pouvant coexister. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les adultes d'âge mûr mais peut également survenir à un âge plus jeune. (HAS, 2014a)

Le traitement du diabète repose sur une éducation thérapeutique ayant pour objet de mettre en place des règles hygiéno-diététiques et d'améliorer l'observance thérapeutique, ainsi que le suivi régulier des sujets diabétiques. Les mesures hygiéno-diététiques (régime hygiéno-diététique, modification du style de vie, activité physique régulière) sont mises en œuvre en première intention, le traitement médicamenteux étant institué en seconde intention (HAS, 2014b).

La stratégie thérapeutique mise en œuvre, chez les patients diabétiques après échec des mesures hygiéno-diététiques pour atteindre les objectifs thérapeutiques fixés repose sur l'administration d'un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO), plus ou moins d'injection d'insuline (Cf. en Annexe 3, les médicaments du diabète). Chez les patients atteints de DNID, l'absence de production endogène d'insuline nécessite un apport d'insuline exogène.

A long terme, le diabète expose à des complications infectieuses, métaboliques, vasculaires, neurologiques, altérant la qualité de vie, responsable de handicaps plus ou moins sévères, voire de la mise en jeu du pronostic vital. Outre les traitements médicamenteux, la découverte d'un diabète nécessite généralement un changement du mode de vie de la part du patient, tout au moins une adaptation à sa nouvelle situation (SCHIVRE, 2015).

2.3.3.1 Le diabète comme stresser

Il existe trois phases dans la vie d'un patient diabétique après l'annonce de son diagnostic. La première survient l'année qui suit le diagnostic et qui est caractérisée par un bouleversement émotionnel. Le patient aura à faire le deuil d'un état antérieur. La seconde phase peut durer plusieurs années, et correspond à un état de bien-être relatif avec les contraintes de la maladie. La troisième phase commence avec l'apparition des complications somatiques (HOLMES, 1986).

2.3.3.1.1 Annonce du diagnostic

Dès l'annonce du diagnostic, 30 % des patients diabétiques expriment un stress (en particulier les femmes et les plus jeunes). Le stress ressenti à l'annonce du diagnostic est dû à un manque d'information sur la maladie, en particulier sur les médicaments, à la crainte de conséquences ou complications ultérieures possibles, et à la nécessité de mettre en place un nouveau mode de vie (MOSNIER-PUDAR et al., 2009). L'incertitude est une source de stress pour les patients.

L'annonce du diagnostic est associée à un bouleversement émotionnel (pessimisme, altération de l'image de soi). En effet, le patient doit faire le deuil de son état antérieur et accepter de nouvelles habitudes de vie.

2.3.3.1.2 Les contraintes de la maladie chronique

En tant que pathologie chronique, le diabète, requiert l'implication quotidienne du patient dans son traitement (MALIVOIR, 2013).

Les ajustements quotidiens nécessaires du fait de la maladie modifient les habitudes de vie du patient diabétique. Il doit ainsi modifier son régime alimentaire en évitant la consommation de sucres rapides. Ceci peut constituer un stress lié à la contrainte du respect des horaires avec impossibilité de modifier l'heure de ses repas. Il peut également ressentir un stress par la frustration qui résulte de l'interdiction de certains aliments (MATHIEU, 1992).

Le patient doit réaliser des surveillances glycémiques par tests capillaires parfois plusieurs fois par jour (pluriquotidien pour le diabète de type 1), il doit savoir adapter son traitement en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Le patient doit également gérer son traitement, il est parfois amené à se faire lui-même des injections d'insuline. L'auto-administration quotidienne d'un traitement avec une seringue est un caractère stressant car invasif, douloureux, et contraignant qui nécessite une observance stricte (MATHIEU, 1992). La douleur des piqûres, et l'appréhension des résultats de glycémie, sont également des sources de stress pour les patients diabétiques.

2.3.3.1.3 Les complications du diabète

La gravité du diabète est liée aux complications générées par ce dernier. La survenue de celles-ci est corrélée au degré et à la durée de l'hyperglycémie (HAS, 2014b).

- Complications métaboliques :

Si le diabète est non ou mal équilibré, il y a un risque de coma hypoglycémique ou acido-cétose. L'acidocétose diabétique est une complication aiguë du diabète qui consiste en une élévation de l'acidité du sang liée à l'accumulation de substances toxiques pour l'organisme, appelées corps cétoniques (VIDAL, 2012a). Le coma hypoglycémique est un accident iatrogène dû à des erreurs thérapeutiques chez des patients traités par insuline ou sulfamides hypoglycémifiants (DURON & HEURTIER, 2006).

Au-delà des atteintes métaboliques, l'évolution de la maladie diabétique est marquée par la possibilité de complications spécifiques. Les altérations micro et macro-vasculaires secondaires au diabète peuvent affecter certains organes cibles tels que les reins, les yeux, le système nerveux périphérique, l'appareil cardio-vasculaire, les pieds et les dents (HAS, 2007).

- Complications micro-vasculaires :

- La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication évolutive sur 15 à 20 ans qui peut rester asymptomatique jusqu'à un stade avancé. Elle se caractérise par une atteinte des vaisseaux sanguins qui alimentent la rétine. En l'absence de traitement, elle évolue vers une altération de l'acuité visuelle voire la cécité. Selon les données de la cohorte Entred32 (2007-2010), la fréquence de la rétinopathie diabétique était de 7,9 % en France ; 3,9 % des sujets diabétiques déclaraient avoir perdu la vue d'un œil et 16,6 % avaient reçu un traitement ophtalmologique par laser. Si le diabète est non équilibré, un examen annuel de dépistage de la rétinopathie diabétique est fait soit par photographie du fond d'œil soit par ophtalmoscopie indirecte. Si le diabète est équilibré, en l'absence de facteurs de risque ce suivi sera effectué tous les deux ans (cf. figure 10) (HAS, 2014b).

- La néphropathie diabétique

L'insuffisance rénale est une complication grave du diabète de type 2. La néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies de la

fonction rénale (hyperfiltration glomérulaire, excrétion augmentée de l'albumine ou microalbuminurie) à une phase de néphropathie lésionnelle, avec protéinurie persistante puis insuffisance rénale. La néphropathie diabétique était en 2011 la seconde cause de mise en dialyse en France. La perspective de dialyse est un stress perçu par le patient. La dialyse et ses contraintes (contraintes horaires, séances répétées à l'hôpital de plusieurs heures plusieurs fois par semaines) est également stressante. L'insuffisance rénale doit être recherchée annuellement chez le sujet diabétique par les dosages d'albuminurie, et de créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (cf. figure 10, ci-après) (HAS, 2014b).

- La neuropathie diabétique (cf. figure 10, ci-après)

La neuropathie périphérique peut être infraclinique ou symptomatique (troubles sensitifs ou moteurs, altération des réflexes). Ces manifestations sont le plus souvent périphériques et prédominent aux membres inférieurs. Les paresthésies sont à type de fourmillements, d'engourdissement, d'impression de pieds morts, de marche sur du coton. Les douleurs peuvent être diffuses : sensations de brûlure, d'élancements, de picotements s'exacerbant la nuit et atténuées par la marche ou l'exercice musculaire (HAS, 2014b).

La neuropathie autonome est l'atteinte des petites fibres amyéliniques des systèmes sympathique et parasympathique. Elle peut toucher le système cardiovasculaire, le tractus digestif, le système urogénital, le système sudoral et la motricité pupillaire. Elle a une expression clinique variable et souvent latente (HAS, 2014b).

- Complications macro-vasculaires :

Le risque cardiovasculaire global des sujets diabétiques est élevé. Il est multiplié par 2 à 3 fois par rapport à la population générale. Les accidents coronariens, les accidents vasculaires cérébraux et les artérites des membres inférieurs sont les principales complications macro-vasculaires du diabète de type 2. Une surveillance tensionnelle et cardiaque doit être réalisée tous les trimestres. Un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué annuellement par un cardiologue (cf. figure 10, ci-après) ; (HAS, 2014b).

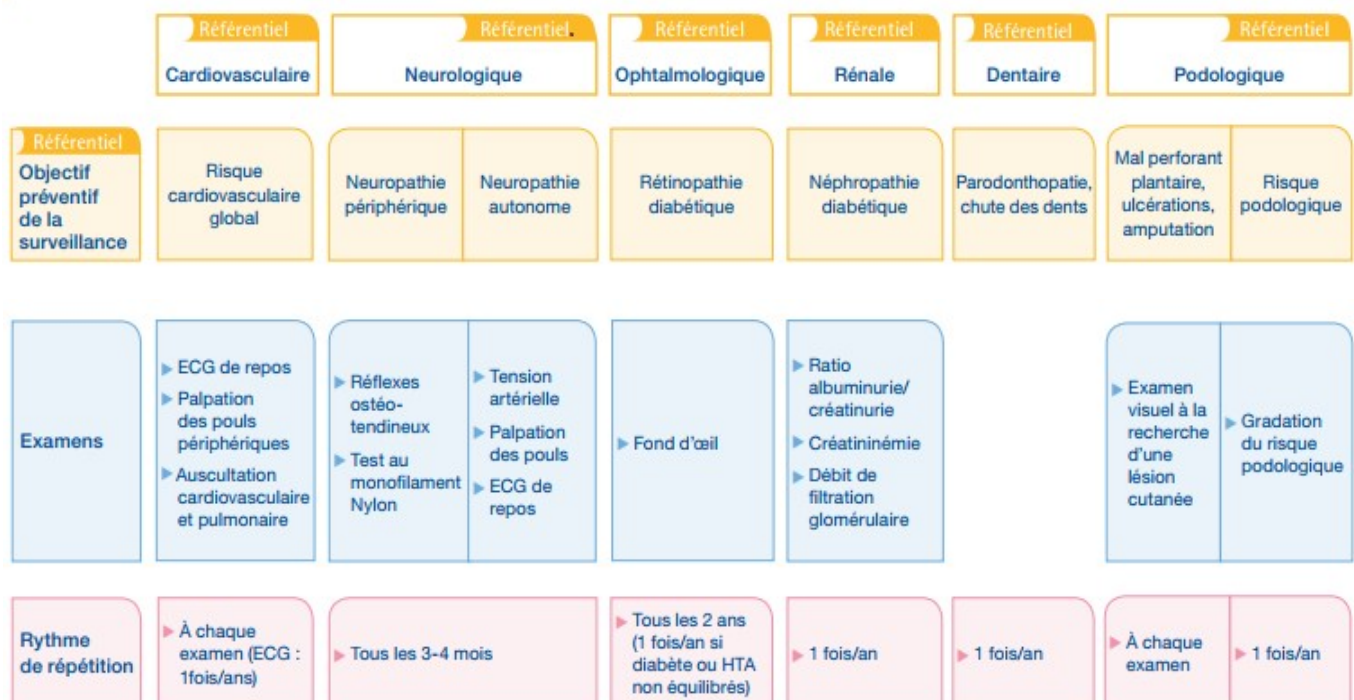
- Les complications touchant les pieds

Les lésions des pieds du sujet diabétique sont graves et peuvent aboutir à des amputations. Elles sont à type de mal perforant plantaire avec ulcérations et altération de la capacité de

cicatrisation. La neuropathie est à l'origine de ces lésions du pied car elle entraîne d'une part une perte de la sensibilité, favorisant les zones de frottement et d'hyperpression, d'autre part des troubles de la statique. De plus, l'immunosuppression augmente le risque d'infections. Les autres facteurs déclenchant sont des chaussures inadaptées, une hygiène insuffisante, des soins de pédicurie mal réalisés, des blessures consécutives à un déficit sensitif de perception. L'inspection des pieds doit être faite à chaque consultation médicale par la recherche d'une déformation des pieds, de cals, de callosités ou de cors, de petites plaies, d'un érythème, ou d'une mycose...(cf. figure 10 ci-après) (HAS, 2014b).

- Les complications dentaires infectieuses

Trois types de lésions sont plus fréquemment observées chez les sujets diabétiques : la carie dentaire (destruction de l'émail), la gingivite (inflammation de la gencive), la parodontite (inflammation en profondeur des gencives et de l'os qui soutient la dent). Les lésions gingivales peuvent aboutir à une perte prématurée des dents. Les altérations micro-vasculaires secondaires au diabète aggravent l'affection parodontale. Le suivi dentaire doit être annuel (cf. figure 10 ci-dessous), il a pour objet de rechercher une parodontopathie d'origine micro-vasculaire (HAS, 2014b).



AIT : Accident ischémique transitoire ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; ECG : Électrocardiogramme ; IDM : infarctus du myocarde ; HTA : hypertension artérielle

Figure 10 Stratégie de surveillance des sujets diabétiques d'après HAS, 2014b

La crainte de ces complications, notamment une possible cécité, dialyse, amputation chez les patients informés, ainsi que les examens trimestriels et les contrôles annuels chez les différents spécialistes (cardiologue, ophtalmologue, néphrologue, podologue, dentiste) sont autant de facteurs de stress pour le patient diabétique.

En cas d'apparitions de complications, le patient diabétique doit alors se confronter à une nouvelle pathologie. De plus, ses traitements vont être réadaptés, les objectifs glycémiques seront plus stricts, les contrôles de glycémie plus fréquents, et les suivis médicaux renforcés. Le patient devra alors se réadapter à ce nouveau mode de vie imposé. L'ajustement alors nécessaire peut présenter une nouvelle source de stress.

Ces complications peuvent déclencher une prise de conscience de la maladie diabétique jusqu'alors refoulée.

Ainsi nous venons d'évoquer différentes sources de stress pour le patient diabétique, notamment la maladie elle-même, sa gravité, ses effets néfastes sur la qualité de vie, son caractère chronique invalidant, ses potentielles complications, les contraintes et les effets indésirables du traitement. En effet, l'impact des symptômes sur le quotidien, les conséquences des traitements, et les faibles perspectives de guérison sont souvent associés à une diminution de la qualité de vie des patients diabétiques (DEVEMY & GRENIER, 2006).

2.3.3.1.4 Evaluation du stress induit par le diabète

- Echelles d'évaluation

Il existe différents outils permettant d'évaluer des situations de stress propres au diabète ; Par exemple l'échelle *Distress Diabete Scale* (Cf. Annexe 2). Ces questionnaires permettent de cibler les patients dont la qualité de vie s'est dégradée du fait de leur maladie (inquiétudes, peurs, colère, découragement). Ils permettent par ailleurs d'améliorer le dialogue avec l'équipe médicale, ou paramédicale (POLONSKY et al., 1995).

- Enquête SNIIRAM : mise en évidence du caractère stressant du diabète

Afin de quantifier la prise en charge à l'officine du stress lié au diabète, j'ai réalisé une étude statistique sur la consommation médicamenteuse des patients diabétiques. Afin d'avoir des données plus élargies que celles disponibles par l'étude des ordonnances et historiques des patients diabétiques de mon officine (REHON 54430), j'ai interrogé la base de données SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie) afin de recueillir des informations sur la consommation d'anxiolytiques dans la population diabétique en Lorraine.

Présentation du SNIIRAM :

Créé en 1999, par la loi de financement de la Sécurité sociale, le SNIIRAM est une base nationale et anonyme regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral (biologie, pharmacie, établissements privés) et pour les séjours hospitaliers... Il regroupe des données anonymisées tels que l'âge, le sexe, la couverture sociale, le lieu de résidence, le diagnostic d'ALD et la date de décès des patients ; mais également toutes les prestations remboursées des soins de ville (informations sur les prescripteurs, les codages des médicaments et des actes libéraux, les dates des soins et des remboursements) et la consommation de soins en milieu hospitalier. L'ensemble de ces données est archivée sur une durée de 10 ans, et leur consultation n'est possible qu'après autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Le SNIIRAM constitue donc une base de données complète et détaillée sur le parcours des patients et l'organisation du système de soins. Ses objectifs sont d'améliorer la qualité des soins, de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, et de transmettre aux professionnels de santé des informations sur leur activité. Il permet notamment l'évaluation des comportements de consommation des soins et la comparaison des pratiques (CPAM, 2015).

Utilisation des données du SNIIRAM :

Les données du SNIIRAM sont accessibles à de nombreux acteurs du système de santé, notamment aux ministères, agences sanitaires, ainsi qu'à tout organisme de recherche à but non lucratif, et aux universités (CPAM, 2016).

NB : Depuis 2017, le SNIIRAM est inclus dans le Système National des Données de Santé (SNDS). Géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), le SNDS permet de chaîner :

- les données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM) ;
- les données des hôpitaux (base PMSI) ;
- les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm) ;
- les données relatives au handicap (en provenance des MDPH - données de la CNSA) ;
- un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire.

Le SNDS a pour finalité la mise disposition de ces données afin de favoriser les études, recherches ou évaluation présentant un caractère d'intérêt public et contribuant à l'une des finalités suivantes : à l'information sur la santé ; à la mise en œuvre des politiques de santé ; à la connaissance des dépenses de santé ; à l'information des professionnels et des établissements sur leurs activités ; à l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale ; à la surveillance, à la veille et à la sécurité sanitaire.

Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut depuis avril 2017 accéder aux données du SNDS sur autorisation de la CNIL, en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public (SNDS, 2023a). L'accès est par ailleurs simplifié pour certaines organisations chargées d'une mission de service public. En effet une procédure spécifique d'accès au SNDS est prévue : ces organisations, listées par décret en conseil d'État pris après avis de la CNIL, peuvent pour accomplir leurs missions accéder à certaines données de manière permanente. C'est par exemple le cas pour l'agence Santé publique France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la Haute Autorité de santé, les chercheurs des CHU, des Centres de lutte contre le cancer et de l'Inserm, l'Agence de la biomédecine ou encore les Agences régionales de santé (SNDS, 2023b).

- Matériel et méthode

Après avoir précisément défini les critères et cibles de l'étude statistique, j'ai fait une requête auprès du médecin conseil chef du service médical de Nancy, puis après autorisation de celle-ci auprès de l'institut des données de santé et de la CNIL. Enfin nous avons signé mon directeur de thèse et moi-même, une convention de collaboration avec le service médical Nord-Est de la CPAM.

Les cibles de l'étude:

Cible 1 : Patients diabétiques traités par insuline : patients ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances d'insuline sur une année en Meurthe et Moselle et en Lorraine, en 2015

Cible 2 : Patients diabétiques traités par ADO : patients ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances d'antidiabétique oral sur une année en Meurthe et Moselle et en Lorraine en 2015

On recherche les pourcentages de consommation régulière d'anxiolytiques et spécialités conseils à propriétés anti-stress chez ces deux cibles. Pour cela j'ai dû cibler les médicaments traceurs par leurs codes CIP (au format EXCEL, cf. Annexe 4). Notons que les données conseils non remboursables ne sont pas automatiquement transmises aux bases de données par les pharmaciens, et leur recueil peut être partiel.

- Résultats

Tableau IV : Population Lorraine : Dénombrement des bénéficiaires du régime général au sens strict au 1er janvier 2015 (Régime général (RG) + Sections locales mutualistes (SLM))

Départements	Population (N)
Meurthe-et-Moselle	537 523
Meuse	140 085
Moselle	860 964
Vosges	275 315
Lorraine	1 813 887

Source de données : SNIIRAM

Tableau V : Consommation régulière d'anxiolytiques (au moins 3 délivrances) dans la population générale en 2015

Départements	Patients sous anxiolytiques	Population RG + SLM	Pourcentages
Meurthe-et-Moselle	37 449	537 523	6,97%
Meuse	10 560	140 085	7,54%
Moselle	57 472	860 964	6,68%
Vosges	20 693	275 315	7,52%
Lorraine	126 174	1 813 887	6,96%

Source de données : SNIIRAM

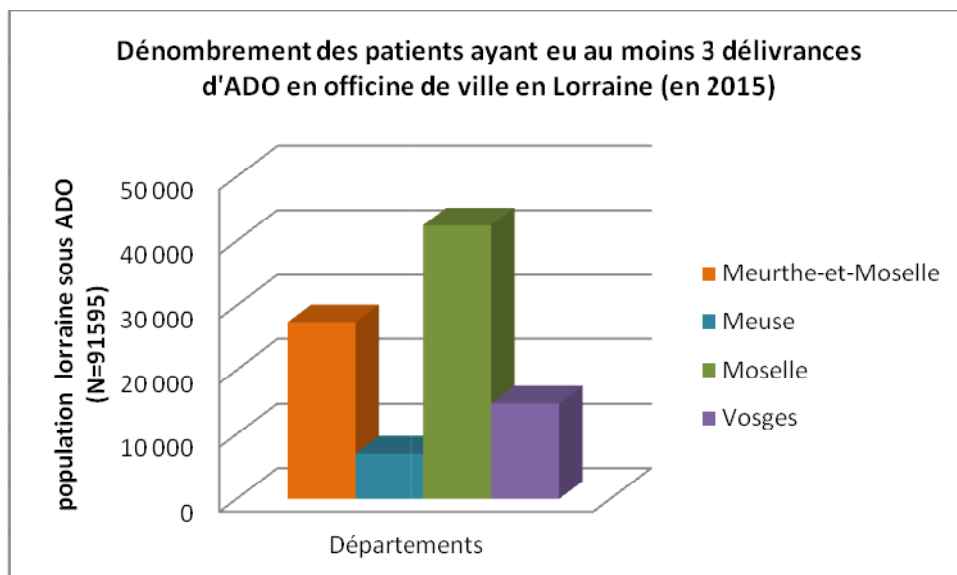


Figure 11 : Dénombrement des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'ADO en officine en Lorraine en 2015 (source Sniiram)

cf. détails des résultats en Annexe 5

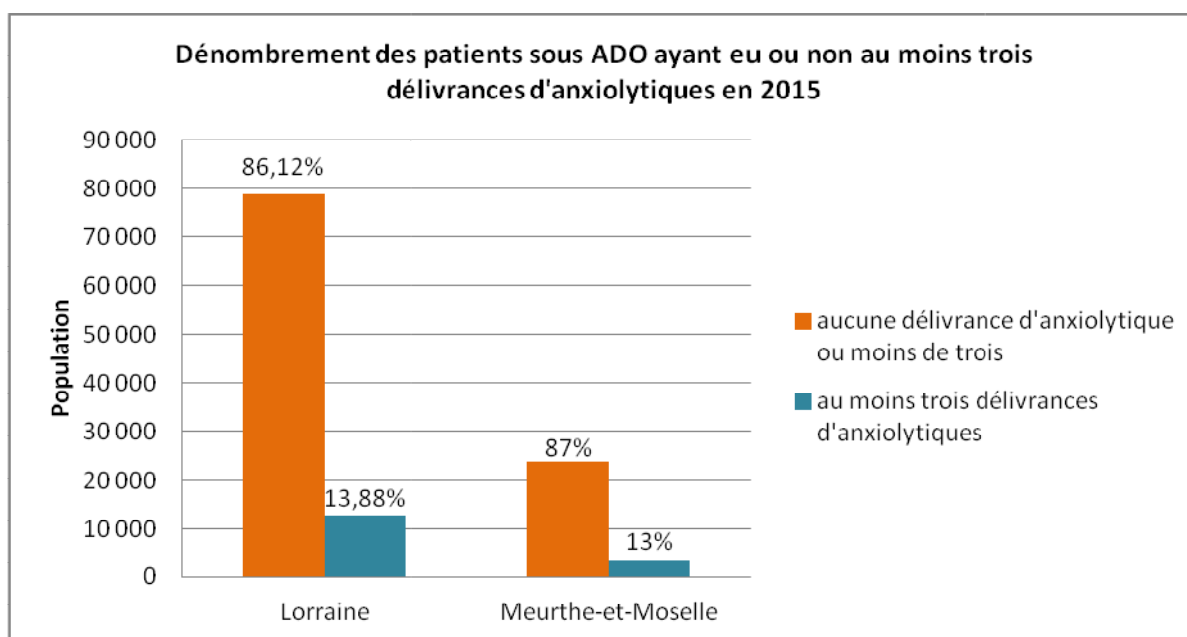


Figure 12 : Histogramme du pourcentage de patients sous ADO ayant eu au moins 3 délivrances d'anxiolytiques en 2015 (source Sniiram)

cf. résultats détaillés en Annexe 5

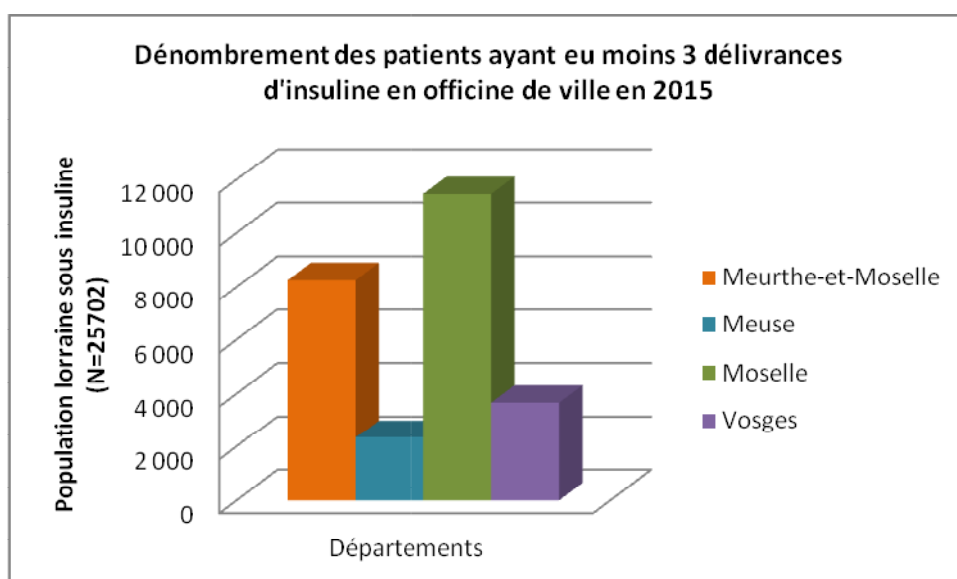


Figure 13: Histogramme des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'insuline en officine en 2015 (source Sniiram)

cf. résultats détaillés en Annexe 5

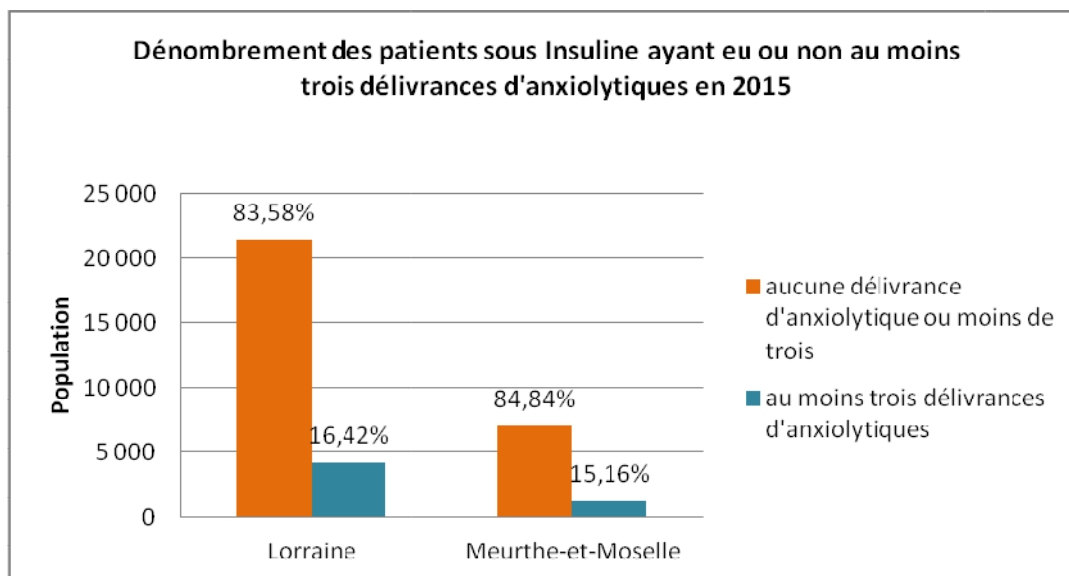


Figure 14 : Histogramme du pourcentage de patients sous Insuline ayant eu au moins 3 délivrances d'anxiolytiques en 2015 (Source Sniiram)

cf. résultats détaillés en Annexe 5

- Analyse

J'ai effectué les tests du Xhi deux de comparaison afin de m'assurer que les résultats étaient significatif : (cf. détails des calculs en Annexe 6),

Ainsi, en Meurthe-et-Moselle, le pourcentage de patients sous ADO traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

En Meurthe-et-Moselle, le pourcentage de patients sous insuline traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

En Lorraine, le pourcentage de patients sous ADO traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

En Lorraine, le pourcentage de patients sous insuline traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

La consommation d'anxiolytiques dans la population générale lorraine est de 6.96 % (cf. tableau V), ce pourcentage est multiplié par deux pour la population diabétique traité par ADO (13.88 %)

(cf. figure 12) Il est encore plus élevé chez les diabétiques traités par insuline (16.42 %) (cf. figure 14).

Des pourcentages semblables sont obtenus pour la Meurthe-et-Moselle. La consommation d'anxiolytiques dans la population générale Meurthe-et-mosellane est de 6.97 % (cf. tableau V), ce pourcentage est multiplié par deux pour la population diabétique traité par ADO (13.0 %) (cf. figure 12) il est encore plus élevé chez les diabétiques traités par insuline (15.16 %) (cf. figure 14).

- Conclusion :

Comparativement à la population générale, on observe une augmentation de la consommation d'anxiolytiques chez les personnes diabétiques; le fait d'être traité pour un diabète, augmente de manière significative le risque d'être traité par un anxiolytique. Ce risque est doublé par rapport à la population générale en 2015. La nécessité d'administrer de l'insuline est le facteur associé au stress le plus élevé quelque soit le diabète incriminé. En effet, le risque d'être traité par un anxiolytique est d'autant plus important si le traitement du diabète contient des injections d'insulines. Ceci peut s'expliquer par le caractère stressant de l'injection elle-même, plus stressant que d'avaler un comprimé.

Selon les observations effectuées précédemment, il semblerait que le stress mesuré par la consommation d'anxiolytiques, soit plus important chez les patients diabétiques en comparaison à la population générale. Cela est à nuancer en l'absence de contexte individuel En effet ce recueil de données anonymes ne permet pas de connaître tous les événements personnels de ces patients qui sont autant de biais statistiques (tels que la perte d'un proche, la perte d'un travail, la séparation des conjoints, etc.)

2.3.3.2 Le rôle du stress dans l'apparition du diabète:

2.3.3.2.1 Le rôle du stress dans l'apparition du DID :

Le rôle du stress dans la pathogénie du diabète insulino-dépendant (DID) et dans les maladies auto-immunes en général, demeure un sujet très controversé.

Le DID correspondrait au résultat d'une maladie auto-immune dirigée spécifiquement contre les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas (cellules produisant l'insuline). L'état clinique du diabète (pas de sécrétion d'insuline et hyperglycémie, syndrome polyuro-polydipsique) est précédé par une phase préclinique avec présence d'auto-anticorps dans le sang circulant. La destruction des cellules bêta, productrices d'insuline, est attribuée à l'apparition d'auto-anticorps. Par ailleurs, le diabète insulino-dépendant se déclare sur un terrain génétique qui prédispose au diabète, influencé par des facteurs environnementaux. (VIALETTES & CONTE-DEVOLX, 2013).

Ce modèle du diabète est remis en question. Les diabètes expérimentaux montrent que des surcharges en glucose peuvent détruire les cellules bêta productrices d'insuline. Par ailleurs, la surproduction de glucagon, hormone hyperglycémisante, aurait un rôle essentiel au cours du diabète. Ainsi une surproduction de glucose associée à une surproduction de glucagon suffirait à expliquer la destruction des cellules bêta pancréatiques, la réaction auto-immune et l'hyperglycémie (CRABBE, 2014).

En cas de stress intense, le système hormonal et les neuromédiateurs mis en jeu, ont pour but de fournir suffisamment de glucose au système nerveux central. Ainsi une augmentation de production de glucose et de glucagon, une réduction de l'utilisation périphérique du glucose (insulinorésistance), une modification du transit digestif et de l'assimilation de nutriments et une stimulation de la prise alimentaire sont observées (CRABBE, 2014).

Nous l'avons vu, les réponses hormonales observées dans la réaction de stress, en particulier la sécrétion de corticostéroïdes, sont favorables au développement d'une insulino-résistance et d'un syndrome métabolique. En effet, le phénomène de sur-stimulation des mécanismes réparateurs du stress du réticulum endoplasmique conduit à l'apoptose de ces cellules et au renforcement des processus auto-immuns. Le stress peut également agir plus directement sur le système immunitaire. Des anomalies cellulaires ont été notées dans le stress post-traumatique faisant suite à une agression, comme une diminution du nombre de lymphocytes T circulants, une exagération des réactions d'hypersensibilité retardée, ou une accentuation de la sécrétion d'immunoglobulines de type M (IgM). Le stress peut également modifier l'équilibre des

lymphocytes TH1/TH2, au profit des réponses TH1 plus propices au développement d'un diabète auto-immun. Enfin, le stress peut altérer le système des lymphocytes régulateurs. Les mécanismes de destruction cellulaire observés dans le diabète insulino-dépendant font intervenir l'ensemble des immunocytes (en particulier les lymphocytes T de phénotype TH1) (VIALETES & CONTE-DEVOLX, 2013).

En ce qui concerne les données expérimentales animales, les résultats sont hétérogènes. Des études faisant intervenir des souris « Non Obese Diabetic » (NOD) dans des situations de stress chronique (contention ou surpeuplement) ne révèlent pas d'augmentation de l'incidence du diabète. En revanche, chez le rat BioBreeding⁸, des études ont démontré une augmentation significative de l'incidence du diabète après un stress répété (LEHMAN et al., 1991). Il pourrait ne s'agir que d'une anticipation de la date de survenue du diabète de type 1, le stress précipitant celle-ci (CARTER et al., 1987).

Les données d'études expérimentales réalisées sur une population humaine, tendent à démontrer une augmentation significative des événements de vies négatifs précédents l'apparition d'un diabète (LEHMAN et al., 1991). Le stress pourrait ainsi participer au développement d'une maladie comme le diabète insulino-dépendant, ou tout au moins, d'en précipiter la révélation (VIALETES et CONTE-DEVOLX, 2013).

2.3.3.2.2 Le rôle du stress dans l'apparition du DNID :

Le rôle du stress dans le diabète de type 2 non insulino-dépendant (DNID) est de plus en plus évoqué. Les recherches ont démontré que le stress peut provoquer un diabète non-insulino-dépendant chez les individus prédisposés (SURWIT, 2002). En effet, les personnes génétiquement prédisposées développent une hyperglycémie plus vite et plus longue en cas de situation stressante que celles n'étant pas prédisposées et peu stressées. À long terme, cette réponse au stress contribuerait à accroître l'insulinorésistance, aggraver le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques et favoriserait le développement du diabète de type 2 (NOVAK & BJÖRCK, 2013). La majoration du trouble métabolique qui en résulte alimente ainsi un cercle vicieux (BLICKLE, 1995). Le stress serait donc le révélateur d'un diabète sous-jacent.

⁸ Rat BB (Biobreeding) : c'est une souche consanguine qui développe spontanément une maladie auto-immune : le Diabète de type 1. Ils sont utilisés comme modèle animal pour l'étude du diabète de type 1.

D'autre part, le stress est un facteur indirect diabétogène. En modifiant ses comportements alimentaires et son sommeil, un individu génétiquement prédisposé peut précipiter l'apparition d'un diabète de type 2 (PICKUP, 2004); (POUWER, 2010).

2.3.3.3 Conséquences du stress sur la pathologie diabétique

L'existence d'un lien entre le stress perçu et un mauvais contrôle glycémique du diabète n'est pas récent (STENSTRÖM, GÖTH, 2003).

D'autre part, le stress a des impacts physiologiques :

Ainsi, le stress quel qu'il soit (physique ou psychique) est vécu comme une agression par l'organisme. Il en résulte donc, comme vu précédemment, des réactions compensatrices à la fois hormonales et neurobiologiques qui aboutissent notamment à une augmentation des taux de catécholamines, de cortisol, et de glucose. En effet, adrénaline et cortisol sont sécrétés afin d'assurer la mobilisation de l'énergie et la réponse de lutte ou fuite. Les catécholamines agissent sur le foie et les tissus musculaires en mobilisant le glucose de réserve, le glycogène, par glycogénolyse, et en inhibant la sécrétion d'insuline pancréatique. Le glucagon, hormone hyperglycémiant, augmente la production hépatique de glucose par glycogénolyse hépatique massive. Le cortisol quant à lui, stimule la néoglucogenèse hépatique. Ces hormones sont donc toutes hyperglycémiantes. Il en résulte une hyperglycémie post stress. Par ailleurs, le système nerveux sympathique, mis en jeu dans les situations de stress, est également responsable d'une hyperglycémie. Tout concorde donc pour que le stress soit une importante source de déséquilibre glycémique et notamment d'hyperglycémie. (MARSAUDON, 2011); (BERTRAND et al., 2012).

Chez un individu non atteint de diabète, ces ressources d'énergie peuvent être rapidement utilisées. En revanche, chez un individu atteint de diabète, la résistance à l'insuline ou son déficit provoque l'accumulation massive de glucose nouvellement libéré dans le sang. Ainsi, le stress favorise la décompensation d'un diabète ou le déséquilibre d'un diabète traité (SURWIT, 2002); (RADAHMADI; SHADAN, 2006).

Il convient alors de traiter l'origine du stress mais également sa conséquence par l'augmentation des doses d'insulines chez le diabète insulino-dépendant, et parfois par une insulinothérapie transitoire le temps du rééquilibrage chez le diabète non-insulino-dépendant (MARSAUDON, 2011).

D'autre part, le stress a un impact psychologique :

En effet, du point de vue clinique, le stress a un impact négatif sur l'humeur et sur le comportement des patients en particulier sur la gestion du régime alimentaire pouvant impacter l'auto-administration des soins, l'observance, et donc la maîtrise de la glycémie (ROBINSON et al., 2013) ; (STENSTRÖM & GÖTH, 2003). Il convient donc de réduire le stress lié au diabète afin d'améliorer l'issue clinique.

En conclusion, on remarque que diabète peut entraîner des difficultés psychologiques plus ou moins importantes pour le patient et sa famille. Le diabète nuit à la qualité de vie du patient, et constitue un "facteur de risque de détresse liée au diabète". Cette expression fait référence aux ajustements attribuables à la maladie, aux préoccupations du patient à propos des complications et à la dégradation possible de ses relations personnelles et professionnelles (ROBINSON et al., 2013).

2.3.4 Stress et cancers

Les cancers sont une maladie résultant d'anomalies génétiques. C'est le résultat de l'accumulation de mutations au niveau des gènes des cellules de notre corps.

Les cellules de notre corps se régénèrent en permanence. Chaque jour, un individu fabrique 50 à 70 millions de nouvelles cellules. Le cancer est lié à un défaut de régulation des gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, ceux qui la déclenchent d'un côté : les oncogènes (*C-MYC*, *CDK4*, *KRAS*), ou ceux qui la stoppent : les anti-oncogènes dits « les gènes suppresseurs de tumeurs » (*TP53*). Pour devenir cancéreuse, une cellule doit être autosuffisante en ce qui concerne ses signaux de croissance, être insensible aux messages d'arrêt de cette croissance (perte de l'inhibition de contact), échapper au processus d'apoptose (mort cellulaire programmée), disposer d'un potentiel de réplication infini (immortalité), et capable d'activer l'angiogenèse et les processus d'invasion tissulaires à l'origine des métastases (potentiel tumorigène). Le cancer est un processus complexe faisant suite à une succession d'erreurs et de dérèglements, ainsi qu'à l'échec des processus de correction de ces derniers (WIART Y, 2014).

Le processus de cancérogenèse prend plusieurs années pour se mettre en place. Pourtant, nombreux sont les patients qui attribuent leur maladie à un évènement stressant venu les perturber dans les mois qui précèdent l'apparition du diagnostic. Et les mesures effectuées par les échelles d'évènements stressants comme celle d'Holmes et Rahe (cf. Annexe 1) donnent des résultats qui laissent penser qu'il pourrait y avoir un lien (WIART Y, 2014).

2.3.4.1 Le rôle du stress dans la survenue d'un cancer

Depuis longtemps de nombreux scientifiques se sont penchés sur la question : « un stress qu'il soit aigu ou chronique peut-il avoir une influence sur l'apparition ou sur l'évolution d'un cancer ? » (WASMER, AS, 2006).

Les premières recherches de corrélation entre les émotions et la survenue de cancer identifient des personnalités à risque. Ainsi le "type C" correspondrait à la « personnalité des cancéreux ». Il a été décrit à la fois par les études psychosomatiques et par les recherches de type épidémiologique. Elle correspondrait à une structure et à une histoire particulières (conflit ancien non résolu, perte d'un autrui significatif, difficulté à exprimer les émotions, culpabilité, dévouement excessif, tendances dépressives,...). Les études épidémiologiques ont pour leur part abouti à un profil relativement complexe de traits, appelé tantôt type C (CONTRADA et al.,

1990) tantôt type I (GROSSARTH-MATICEK et EYSENCK, 1990). Elle implique la difficulté à identifier et à verbaliser les affects négatifs (colère, anxiété) et la présence de cognitions dépressives sous-jacentes (autodépréciation, impuissance, désespoir, fatalisme, perte de contrôle,...). Certains modèles biopsychosociaux ont tenté d'expliquer le lien entre le type C et la genèse ou l'évolution ultérieure de cancers. Des hypothèses psycho-neuro-immunologiques ont été formulées (CONTRADA 1990); (TEMOSHOK, 1990) mais elles n'ont pas encore été étayées par des résultats empiriques convaincants (BRUCHON-SCHWEITZER, 2001); (GUILLET, 2012). Aucun résultat significatif n'appuie l'hypothèse de personnalité prédisposante (GALLOIS et al., 2011). On délaisse aujourd'hui ces styles comportementaux et l'on s'oriente vers des études plus simples et non spécifiques.

Les études qui ont investigué le stress en tant que facteur de risque de cancer sont nombreuses. En effet, des études sur l'animal ont mesuré des modifications biologiques liées au stress, et ont montrés notamment qu'il influence la vitesse de croissance des tumeurs implantées et provoque l'apparition de tumeurs plus précoces et plus fréquentes, et empêche la régression de celles-ci (RAZAVI & MARCHAL, 2008).

Mais il n'est pas évident de transposer ces résultats à l'Homme. Les études se heurtent souvent à plusieurs difficultés méthodologiques (MONITEUR, 2006). Ces difficultés méthodologiques sont en rapport essentiellement avec la méconnaissance de l'ancienneté du processus cancéreux et de la durée de la phase infraclinique. Le délai entre la mesure du stress et l'observation des cas de cancers peut atteindre 20 à 40 ans. De plus la mesure ou estimation rétrospective du stress peut être surestimée après le diagnostic. Il est donc difficile de mesurer l'implication des facteurs psychologiques dans la genèse d'un cancer (UNITE CANCER ET ENVIRONNEMENT, 2019); (PERRIN, 2016).

Parmi les études, on peut citer celles d'Elisabeth Blackburn, prix Nobel de médecine en 2009 pour ses études sur les télomérases. Elle étudie le rôle des télomères dans les processus tumoraux. Elle démontre que les télomères sont sensibles au stress en mettant en évidence un lien entre le stress et la longueur des télomères. Elle conclut à une augmentation de la longueur des télomères si le stress est réduit, et à l'inverse une réduction de la longueur des télomères si le stress est augmenté. Or la longueur des télomères intervient dans le processus de réparations d'erreurs de réplication de l'ADN (BLACKBURN, 2010); (BLACKBURN, 2013); (WIART Y, 2014).

D'autre part, le stress dérégule le système immunitaire soit directement, soit indirectement grâce aux communications entre le SN et le système endocrinien via les cytokines. Le stress aigu augmente brièvement la réponse immunitaire, quant au stress chronique, il diminue la réponse immunitaire. Le stress chronique a de nombreux effets délétères sur les fonctions du système immunitaire ; il augmente la production de cytokines, inhibe la présentation d'antigène, et la production d'anticorps : des mécanismes de reconnaissance du non soi et des pathogènes, et supprime la prolifération des lymphocytes T, chargés de l'élimination des cellules pathogènes. Le fonctionnement des leucocytes est modulé par les hormones du stress. On observe par ailleurs une réduction de l'activité des cellules NK (Natural Killer), les cellules NK étant des anti-oncogènes, leur réduction favorise la croissance de tumeurs (GALINOWSKI, 1993).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été mis en évidence:

- Tout d'abord, il a une action sur les cellules immunitaires impliquées dans la réponse anti-tumorale :

On observe une diminution de l'activité des cellules NK, une diminution de la production d'anticorps par les LB, une suppression de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (suppression sélective de réponse TH1), ainsi qu'une inhibition de la prolifération des monocytes et macrophages (WASMER, 2006).

D'autre part, il augmente la production de cytokines (IL1, IL6, TNF α) produites par les cellules de la lignée monocytes, macrophages. Ceci a pour conséquence une diminution de l'expression d'IL2 et INF γ et des molécules membranaires du complexe d'histocompatibilité (CMH classe II). Or une diminution d'IL2 provoque une diminution de l'activité des NK. Ceci permettrait aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire.

De plus, les influences neuro-endocriniennes sur le système immunitaire peuvent encore expliquer la résistance observée des virus déclencheurs de cancers. En effet, environ 15 pourcent des cancers sont d'origine virale (par exemple papillomavirus). Les hormones du stress peuvent modifier les paramètres du système immunitaire comme la production d'anticorps, les profils de production de cytokines et les échanges cellulaires, et activer les virus oncogènes (WIART Y, 2014).

En outre, il a été démontré que la libération en masse dans le plasma du neuropeptide Y, produit par un noyau hypothalamique, en période de stress, inhibe l'activation des lymphocytes T du système immunitaire. La lymphopénie et la réduction des lymphocytes T favorisent ainsi la

survenue d'infection, et rend plus vulnérable aux cancers (MONITEUR, 2006); (CARRASCO et VAN DE KAR L.D., 2002).

- Ensuite, il possède une action sur la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les glucocorticoïdes et catécholamines sécrétés en excès lors d'un stress chronique vont ensuite intervenir sur certains paramètres de l'immunité notamment l'immunité anti-tumorale (WASMER, 2006).

En effet, les glucocorticoïdes, dont le cortisol, régulent un grand nombre de processus cellulaires par activation directe ou répression de certains gènes, et semblent interagir avec les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) pour favoriser et stimuler la croissance tumorale. Les glucocorticoïdes et hormones du stress viennent moduler l'activité de multiples composants du microenvironnement tumoral. Ils agissent sur l'activation de la croissance de la tumeur, sur sa capacité migratoire et invasive, ainsi que sur l'angiogenèse par stimulation de cytokines spécifiques. Tous ces mécanismes créent un environnement favorable à l'initiation, la croissance et la prolifération tumorales (cf. tableau VI) (WIART, 2014).

- Il possède une action sur la stimulation de la croissance tumorale

On a par ailleurs démontré que la noradrénaline produite lors de la réaction de stress, augmente la production de facteurs de croissance vasculaire angiogéniques. Or, ces facteurs sont impliqués dans la fabrication de nouveaux vaisseaux sanguins indispensables à l'alimentation de la tumeur (cf. tableau VI ci-dessous) (WIART, 2014).

Tableau VI : Effets des facteurs de stress sur le micro-environnement de la tumeur

Cellules du système immunitaire	Cellules cancéreuses	Vaisseaux sanguin	Virus
Diminution de la réponse immunitaire	Augmentation migration et invasion des cellules cancéreuses	Augmentation angiogenèse	Augmentation de la réplication virale
	Altération de la réparation de l'ADN	Stimulation des cytokines pro-angiogéniques (VEGF, IL6)	

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

- Et enfin, il possède une action indirecte sur le comportement

Le stress peut entraîner des comportements dits « à risques » tels que la consommation de tabac, d'alcool, de toxiques, ainsi qu'une surconsommation alimentaire ce qui peut avoir indirectement des conséquences dans l'apparition d'un cancer. En effet, l'alcool, le tabac et l'excès de nourriture sont carcinogènes. (Unité cancer et environnement)

Ainsi, même si le stress ne semble pas être à l'origine du cancer, il pourrait être un facteur déclenchant ou un accélérateur. Si les connaissances actuelles sont contradictoires et ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre stress et augmentation du risque de cancer, le cancer peut en revanche générer un stress chez les patients (Unité cancer et environnement).

2.3.4.2 La maladie comme stressueur

A chaque étape de la maladie cancéreuse, (cf. figure 15 ci-dessous), la pathologie exige du patient un effort continu et répété d'adaptation pour préserver son intégrité psychique,

recupérer des troubles réversibles, et assumer les éventuels troubles irréversibles. Ce travail d'adaptation commence dès l'apparition des premiers symptômes, des examens d'investigation ou du diagnostic. Le patient devra ensuite subir des hospitalisations à répétition, des traitements souvent lourds, avec fréquemment des effets secondaires. Chaque étape est source de stress (BEN SOUSSAN & DUDOIT, 2009).

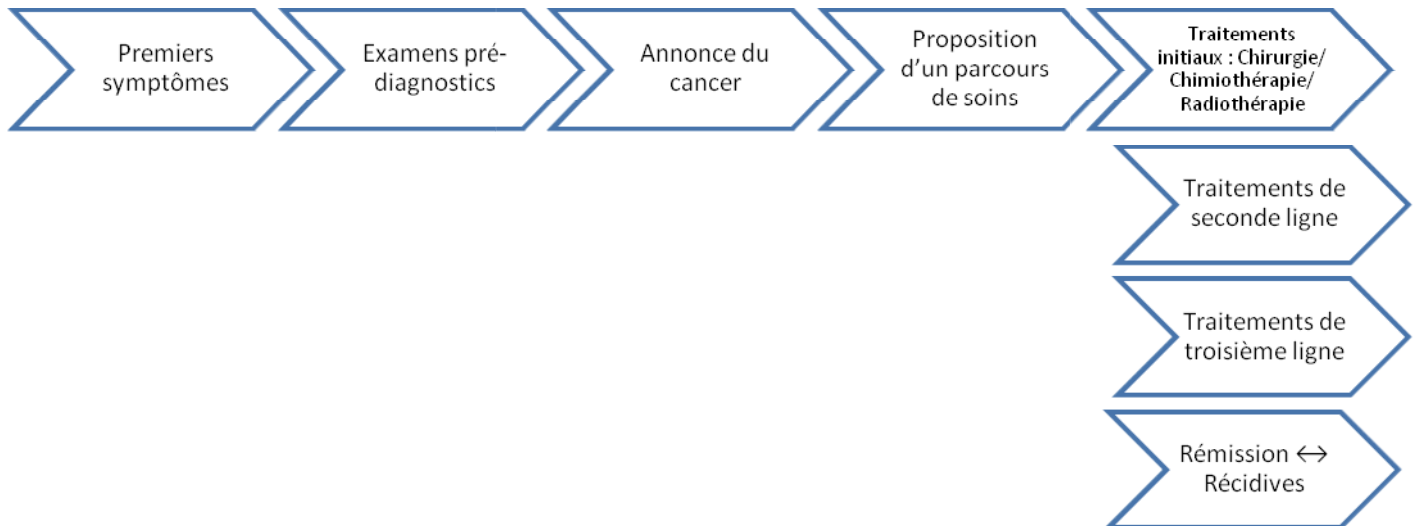


Figure 15. Schéma des étapes successives de la maladie cancéreuse de sa découverte aux traitements

2.3.4.2.1 Des premiers symptômes au choc du diagnostic

Dès l'apparition des premiers symptômes, un déni est fréquent et peut être à l'origine d'un retard du diagnostic.

Une fois les symptômes exprimés, il s'ensuit souvent de nombreux examens pré-diagnostiques (consultations médicales, consultations chez les spécialistes, bilans hospitaliers, bilans biologiques, radio, IRM, scanner, PET Scan, ...) visant à établir le diagnostic (cf. figure 15 ci-dessus). Ces examens répétés sont source de stress (Actes invasifs, incertitude, peur de la maladie, ...).

D'autre part, le diagnostic de cancer est un choc pour le patient. En effet, l'annonce est souvent associée à une détresse émotionnelle (pessimisme, désespoir, anxiété), à des pensées de mort, et à un sentiment de vulnérabilité (incertitude face à l'avenir, peur de la mort, altération de l'image du soi). Le temps d'adaptation de cette phase est de plusieurs mois en moyenne (RAZAVI & MARCHAL, 2008). Suite à cette annonce, l'équipe médicale fait une proposition de parcours de soins. Il est alors imposé au patient un nouveau calendrier de vie, avec des multiples convocations, et hospitalisations répétées.

Par ailleurs, un cancer peut être à l'origine d'un syndrome de stress post traumatique⁹. Un tel stress peut se développer après toute expérience traumatisante, y compris après un cancer celui ci étant une menace vitale pour le patient. Ce syndrome de stress post traumatique est fréquent dans les trois premiers mois après le diagnostic. On parle de stress post traumatique lors de pensées intrusives concernant la maladie et le traitement, une reviviscence du diagnostic ou des séances de chimiothérapies, cauchemars ou anxiété avant les consultations, et un effort constant pour ne pas parler ou penser à sa maladie. Ces symptômes doivent durer plus d'un mois pour pouvoir parler de stress post traumatique (MONTAUT & DUFLOT, 2013).

2.3.4.2.2 Phase de traitements

Les traitements anticancéreux sont souvent lourds et agressifs et nécessitent fréquemment des hospitalisations. Les transports, parfois longs, jusqu'aux hôpitaux ou cliniques prodiguant ces soins sont fréquents. Ces différents éléments, et leur répétition, fatiguent le patient et sont source de stress.

Ces traitements, aux caractères nouveaux, étrangers, parfois invasifs, participent au stress du patient. En ce qui concerne les traitements, il existe différentes modalités ou associations (cf. figure 16 ci-dessous).

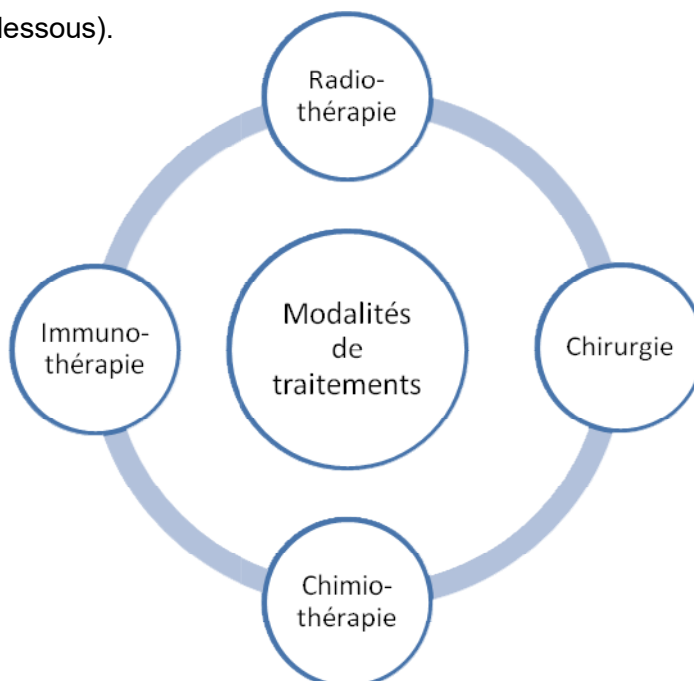


Figure 16 : Schéma des différentes modalités de traitements anticancéreux

⁹ Syndrome de stress post traumatique : peur intense, sentiment d'impuissance, reviviscence, évitements des stimuli, hypervigilance. (MONTAUT & DUFLOT, 2013)

D'une part, la chirurgie, un acte invasif est à ce titre fréquemment appréhendée par le patient, avec parfois ablation totale ou partielle d'organes, amputation fonctionnelle ou mutilation. Un stress peut être perçu dès la phase pré-opératoire jusqu'à la phase post-opératoire. En effet, après l'opération, même si celle-ci est un succès, il peut y avoir des douleurs post-opératoires ou des séquelles psychologiques (altération de l'image de soi, insatisfaction, honte, ...). Ces séquelles sont encore plus marquées quand l'opération touche une partie visible de l'organisme, notamment le visage. Les progrès de la chirurgie de reconstruction permettent de diminuer ces séquelles.

D'autre part, la radiothérapie est un acte agressif particulièrement au niveau auditif et visuel, selon les zones irradiées, avec de fréquents effets secondaires et inconforts pour les patients que nous détaillerons dans le chapitre suivant. Ces effets peuvent survenir durant les séances, à la fin du traitement, voire plusieurs mois ou années après la fin des traitements. On parle d'effets secondaires précoces et tardifs. (DARMON, 2021).

La chimiothérapie génère également fréquemment des effets secondaires et des inconforts pour les patients, en particulier nausées, vomissements, fatigue, perte de cheveux (alopécie), perte de poids, mycoses. Les cures et les effets post traitements sont redoutés. Un stress dit anticipatoire, en amont des séances, est fréquent (RAZAVI & MARCHAL, 2008).

2.3.4.2.3 Effets secondaires des traitements anticancéreux

Les traitements anticancéreux peuvent aussi engendrer des symptômes indésirables, ou effets secondaires. Leurs causes sont différentes et ils peuvent varier en gravité et en durée (SOCIETE CANADIENNE DU CANCER, 2017). Les effets secondaires dépendent : du patient, du type de traitement, des doses de chimiothérapie, de leur mode d'administration, de la durée du traitement, de la combinaison avec d'autres traitements, et de la condition physique générale de la personne.

En effet, les traitements anticancéreux ciblent les cellules cancéreuses, ou limitent leur renouvellement dans l'ensemble du corps et en particulier celles qui se multiplient rapidement. Mais ils peuvent aussi s'attaquer à des cellules saines à renouvellement rapide comme celles du tube digestif, de la peau, des cheveux, de la muqueuse de la buccale, ou de la moelle osseuse. À la clé, cela peut provoquer divers effets indésirables, dont : une diminution du nombre de cellules sanguines, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées ou constipation), une alopécie, des poils, des cils ou des sourcils, de la fatigue, des aphtes et une sécheresse de la zone buccale, et une atteinte des nerfs (engourdissements, faiblesses ou picotements au

niveau des bras et des jambes). Ces effets indésirables sont temporaires, peuvent être modérés et ne sont pas systématiques. (POMMEREAU, 2017)

Les nausées sont fréquentes après les traitements. Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements. Une personne peut être anxieuse et s'attendre à être malade, faire un lien entre des images, des odeurs ou des sons associés au traitement et à la nausée. Les nausées ou vomissements qui apparaissent avant les séances sont dits d'anticipation. Les nausées et vomissements peuvent être réduits par des médicaments ou des techniques de relaxation que nous développerons dans la dernière partie de ce travail (INSTITUT NATIONAL DU CANCER).

Les troubles digestifs sont fréquents. En effet, les cellules digestives sont des cellules à renouvellement rapide tout comme les cellules cancéreuses, et sont également impactées par les traitements anticancéreux.

La chimiothérapie peut fréquemment provoquer une alopécie. Touchant à l'image de soi, et à la féminité, la chute de cheveux peut être très difficile à vivre par les patients et patientes car elle est un signe concret et visible de la maladie (FONDATION CONTRE LE CANCER, 2017).

Un autre effet indésirable est la fatigue causée par la maladie elle-même, par l'appréhension des examens ou encore par les déplacements fréquents, et/ou à la chimiothérapie. Elle dépend de la tolérance au traitement, du nombre de cures ou de la durée du traitement et des effets secondaires (INSTITUT NATIONAL DU CANCER).

De plus, les mucites sont un des effets indésirables fréquents de la chimiothérapie et de la radiothérapie, notamment lorsque les rayons concernent une zone proche de la gorge ou du cou. Elles sont liées à une altération du renouvellement des muqueuses de la buccale, ce qui provoque la survenue d'ulcérations pouvant être douloureuses et gêner l'alimentation (ROCHE, 2017).

La fertilité peut également être impactée par les traitements anticancéreux. En effet, certains médicaments de chimiothérapie peuvent avoir des conséquences sur la celle-ci. (INSTITUT NATIONAL DU CANCER). Temporaires ou irréversibles, ces risques de stérilité induite par certains traitements anticancéreux représentent une problématique préoccupante, ainsi qu'une source de stress, pour les jeunes adultes et les couples désireux de fonder une famille (MEAR, 2010). L'accès à des protocoles de préservation de la fertilité est garanti par les

lois de bioéthique qui prévoient que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité peut bénéficier du recueil et de la conservation en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité » (MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE, MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, 2015).

La radiothérapie peut également avoir des effets sur la fertilité selon la zone du corps concernée par le traitement (notamment le pelvis) et selon les doses de rayons délivrées. Les séances de radiothérapie peuvent avoir différentes conséquences selon les zones irradiées. Par exemple des nerfs endommagés, provoquant des troubles de la vision, sécheresse oculaire, des troubles de l'ouïe, ou de la langue, une perte d'audition ou une douleur à l'oreille (si celle-ci se trouve dans le champ d'irradiation), ou encore des troubles cognitifs qui peuvent toucher la parole, la mémoire. Les autres effets secondaires les plus fréquents de la radiothérapie sont : la fatigue, les troubles cutanés (démangeaisons, rougeur, sécheresse...), la perte d'appétit, les troubles digestifs (nausées, vomissements...), les troubles buccaux (sécheresse buccale, dysphagie...), l'alopécie transitoire, la modification de la formule sanguine.

Lorsque les effets secondaires se déclarent bien après les séances de radiothérapie c'est-à-dire plusieurs mois voire années après la fin du traitement, on parle d'effets secondaires tardifs. Ils ne sont pas les mêmes selon la zone irradiée et les individus. Ils peuvent prendre la forme de : troubles pulmonaires ou cardiaques (en cas de radiothérapie sur le thorax), ostéoporose, modification de couleur de la peau, cancers secondaires radio-induits, troubles mentaux, cognitifs ou affectant l'état émotionnel (en cas de radiothérapie encéphalique, tête ou cou). Ces effets secondaires tardifs ne sont toutefois pas systématiques et restent exceptionnels. (DARMON, 2021)

2.3.4.2.4 Réhabilitation

Les définitions de la réhabilitation «varient mais sont habituellement focalisées sur la récupération fonctionnelle et l'adaptation de la vie après cancer» (DOYLE & KELLY, 2005). Les critères d'inclusion sont : avoir reçu le dernier traitement contre le cancer il y a plus de 3 mois et avoir un an ou plus d'espérance de vie (DOUMONT & DECCACHE, 2010).

N. Bensaïd a écrit : « guérir, c'est devenir autrement le même » (BENSAÏD et al., 1978). En effet, après avoir affronté les différentes phases de prise en charge et de traitement d'un cancer,

les patients et leurs proches éprouvent encore souvent des difficultés d'ordre psychologique, familial, social, professionnel ou lié à l'adaptation à leurs nouveaux modes de vie (ZELEK & ZERNIK, 2008). Environ 30% des survivants du cancer estiment que leur qualité de vie diminue suite à des problèmes physiques ou psychosociaux rencontrés après leur cancer. Une fois le traitement terminé, il est souvent difficile de reprendre sa vie comme par le passé; les attentes ont évolué voire changé. Même si le traitement est fini, on ressent un certain soulagement, les attentes concernant le futur sont omniprésentes (incertitude face à l'avenir, peur de la mort,...) (DOUMONT & DECCACHE, 2010).

D'autre part, les patients guéris ou en rémission peuvent se sentir isolés et désorientés suite à leur retour à la maison. Certains considéraient l'hôpital comme un lieu rassurant où ils étaient en sécurité. Une fois en dehors, ils peuvent avoir l'impression qu'il n'y a plus personne pour répondre à leurs interrogations et à leurs besoins. Ainsi, elles doivent trouver de nouveaux repères, leur vie n'étant plus organisée autour du monde médical. Cette perte de repères, et cette nouvelle réorganisation du quotidien peuvent représenter des sources de stress (DOUMONT & DECCACHE, 2010).

Il existe différents programmes destinés à aider et accompagner les patients tout au long de la maladie et en phase de réhabilitation. Par exemple, après l'arrêt des traitements anticancéreux, le Programme Personnalisé de l'Après Cancer (PPAC) prend le relais sur le Programme Personnalisé de Soins (PPS)¹⁰ lorsque commence la phase de surveillance. Le PPAC amène le patient à renouer avec sa vie quotidienne, tout en maintenant son suivi médical (RESEAU REGIONAL DE CANCEROLOGIE PACA CORSE, 2017). « Les personnes en rémission ou guéries doivent pouvoir poursuivre leurs projets de vie après le cancer grâce à une réinsertion facilitée dans le monde professionnel, un accès amélioré aux prêts et aux assurances mais également un suivi personnalisé et continu » (cf. Annexe 7 Plan Cancer) (MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, 2009).

Ces mesures sont reprises dans les plans cancer suivants: objectifs 8 et 9 du plan cancer 2014-2019 : «Objectif 8 : Réduire les risques de séquelles et de second cancer; Objectif 9 : Diminuer l'impact du cancer sur la vie personnelle». (MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE et MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, 2015). Puis dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers : Axe 2 : Limiter les séquelles et

¹⁰ PPS "Le Programme personnalisé de soins en cancérologie est un document de synthèse, qui doit être remis à tous les malades atteints de cancer à la suite de la discussion sur la proposition thérapeutique issue de la RCP et en relais immédiat du dispositif d'annonce. Il contient le programme thérapeutique comportant les différents traitements anticancéreux (chirurgie, traitements médicaux, radiothérapie, radiologie et endoscopie interventionnelle...) ainsi que les soins de support programmés après évaluation des besoins entre le patient et l'équipe de soins (INSTITUT NATIONAL DU CANCER, 2019).

améliorer la qualité de vie : « Développer la recherche pour diminuer les séquelles et améliorer la qualité de vie des personnes ; Assurer l'accès rapide à une offre de réhabilitation fonctionnelle et de reconstruction post-traitement ; Garantir la qualité, l'accessibilité et l'évolutivité de l'offre de soins de support ; Rompre l'isolement des personnes ; Mettre en place un suivi personnalisé et gradué entre la ville et l'hôpital ; Assurer une information utile et simplifier les démarches pour faciliter les parcours de vie» (cf. Annexe 8 Extraits Stratégie décennale 2021-2030) ; (MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION, 2021).

Par ailleurs, les patients qui ont eu un cancer doivent être suivis régulièrement et longtemps après leur sortie de l'hôpital. Ces contrôles ont un caractère aussi stressant que ceux effectués pendant leur maladie. Ils ravivent de douloureux souvenirs : la peur de la récurrence est présente dès la moindre douleur ressentie (DOUMONT & DECCACHE, 2010).

Tout au long du parcours en oncologie (investigations, annonce du diagnostic, traitements, effets secondaires, suivi médical, réhabilitation après le cancer), la gestion du stress sera un des objectifs de prise en charge globale, notamment à travers les soins de support (PERRIN, 2015).

2.3.4.3 Effets du stress sur le pronostic

Le stress aigu emballe le système immunitaire, améliore l'immunité naturelle de façon rapide, efficace et limitée dans le temps, et entraîne une réponse immunitaire adaptée en préparant aux dommages de l'infection (avec augmentation des cellules NK dans le sang et cytokines pro-inflammatoires). Au contraire, le stress chronique cause un effondrement du système immunitaire avec diminution de l'immunité spécifique.

Le stress chronique a divers effets physiologiques :

Le stress chronique est perçu comme un facteur fragilisant de l'organisme, il diminue les défenses immunitaires et pourrait donc être lié à l'accélération de l'évolution d'un cancer déclaré (WIART Y, 2014).

Chez les animaux stressés, on observe des tumeurs avec une augmentation de la vascularisation des tumeurs (WASMER, 2006). Comme vu précédemment, le stress augmente l'angiogenèse tumorale et permet ainsi une croissance, une prolifération ainsi qu'une dissémination plus rapide des cellules cancéreuses (métastases).

Le stress chronique peut également provoquer des effets psychologiques :

Le stress peut être à l'origine de difficultés de compréhension des informations médicales, de perte de confiance vis-à-vis des traitements et des soignants, d'exacerbations des symptômes somatiques ou d'effets indésirables (nausées, vomissements anticipatoires), et d'une baisse de la qualité de vie (MONTAUT & DUFLOT, 2013). Le stress peut également induire un défaut de compliance aux soins, une mauvaise observance, et un mauvais suivi des traitements voire une rupture des soins, et donc favoriser l'évolution d'un cancer (WIART Y, 2014); (MONTAUT & DUFLOT, 2013).

Les études cliniques et épidémiologiques des 30 dernières années ont mis en évidence des liens significatifs entre le stress chronique, la dépression, l'isolement social et la progression des cancers. *A contrario*, il y a peu d'évidences au sujet d'un rôle de ces facteurs comportementaux dans l'initiation d'un cancer (SCHEEN & SCANTAMBURLO, 2012).

PARTIE 3 : Prise en charge

La prise en charge du stress repose sur des méthodes médicamenteuses et non médicamenteuses. Nous étudierons dans ce chapitre, le rôle du pharmacien, en contact direct avec les patients chroniques sur le terrain, les conseils qu'il peut fournir lors de la délivrance des médicaments prescrits pour la prise en charge du stress, ainsi que les conseils associés : à la fois des conseils hygiéno-diététiques, les médecines naturelles qu'il est possible d'associer aux traitements, les objets connectés disponibles à l'officine pour faciliter son quotidien. Enfin le pharmacien pourra orienter le patient vers une prise en charge pluridisciplinaire.

3.1 Thérapeutique et ses limites

La thérapeutique médicamenteuse du stress sera purement symptomatique. Il n'existe pas de traitement médicamenteux du stress à proprement parler.

3.1.1 Les bêtabloquants

Le Propranolol à faible dose a été employé avec succès dans la gestion du stress. Médicament sur liste I, les bêtabloquants nécessitent une ordonnance pour leur délivrance. Ils atténuent les symptômes somatiques du stress (SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005); (SETBON, 2010). En effet, ils diminuent les tachycardies, tremblements, palpitations cardiaques, ainsi que la sensation d'oppression thoracique. Ils provoquent un blocage adrénérique, en diminuant l'activité du système sympathique (SETBON, 2010). Cette opposition aux effets de l'adrénaline permet aussi la diminution de la glycémie (MATHIEU, 1992).

Les bêtabloquants sont contre-indiqués en cas de troubles de la conduction électrique cardiaque (détectable par un ECG), d'asthme et en cas de syndrome de Raynaud.

Les effets secondaires des bêtabloquants, très fréquents, sont : fatigabilité, somnolence, insomnies, bradycardie, hypotension, bronchoconstriction, essoufflement, éruptions cutanées, engourdissement des extrémités, troubles de la libido, impuissance sexuelle... (CURTAY J, 2016); (SETBON, 2010). Ces effets secondaires sont une limite à leur utilisation quotidienne dans la prise en charge d'un stress chronique.

3.1.2 Les psychotropes

Les psychotropes sont des molécules qui agissent sur le SNC. Il s'agit d'anxiolytiques, de tranquillisants, d'hypnotiques, et d'antidépresseurs. Tous listés (liste I) ils ne sont délivrables que sur ordonnance médicale. Chez les souris, une étude a démontré qu'une médication à base de tranquillisants, comme l'alprazolam, pouvait réduire le taux de glucose des animaux atteints de diabète de type 2. Des résultats similaires ont été mis en évidence chez l'Homme (SURWIT, 2002).

Chez l'Homme, les anxiolytiques de type benzodiazépines (alprazolam, bromazépam, diazépam, prazépam, lorazépam) peuvent être utilisés sur de courtes périodes pour des stress aigus ou des syndromes de stress post-traumatique (Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005). Ils sont utilisés dans la mesure où la personne stressée présente également des troubles anxieux. Il est parfois difficile de distinguer le stress de l'anxiété dans la mesure où toutes les personnes stressées présentent également une anxiété significative. (Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005). Les anxiolytiques permettent de gérer les stress urgents et les troubles du sommeil associés. Ils doivent être utilisés sur une courte durée. Lorsque le stress est chronique, les benzodiazépines sont à éviter car elles risquent alors d'être utilisées sur des longues périodes et de générer des effets secondaires (cf. ci après), des problèmes de tolérance ainsi qu'une dépendance (SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005).

Ces médicaments allopathiques sont obligatoirement prescrits sur ordonnance. Or, à l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique du stress n'est pas bien définie. Il en résulte des réponses, le plus souvent médicamenteuses, inappropriées, insuffisantes voire dangereuses : anti-asthéniques, décontracturants, antalgiques, anti-inflammatoires, anxiolytiques, hypnotiques, anti-dépresseurs, bêtabloquants, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-cholérétiques, laxatifs, etc.

Non seulement ces médications purement symptomatiques ne répondent pas à la physiopathologie de la fatigue et des manifestations très variées du stress, mais elles ont des effets secondaires.

En effet, la consommation des benzodiazépines expose à des troubles de la mémoire (amnésie antérograde qui est la perte de la mémoire des faits récents), une altération des fonctions psychomotrices pouvant survenir dans les heures suivant la prise, une sédation ou somnolence (augmentant le risque de chutes). Elle peut également entraîner un syndrome associant des troubles du comportement et de la mémoire et une altération de l'état de conscience et de la

vigilance. Une aggravation de l'insomnie, des cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes peuvent également être observés en cas de prise prolongée (SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « la prescription des anxiolytiques et/ou hypnotiques (benzodiazépines et apparentés) est un problème de santé majeur et complexe, particulièrement chez les sujets âgés : un quart des français et plus d'un tiers des personnes de plus de 75 ans font usage de ces médicaments psychotropes en France. Or ces médicaments sont à l'origine d'une iatrogénie importante (chutes, confusions, sédation excessive...) et hospitalisations indues. La consommation chronique de ces médicaments accélère la survenue des démences » (HAS).

En ce qui concerne les anxiolytiques non benzodiazépines, ils n'induisent pas de dépendance mais ont pour effet secondaire une majoration de la sédation avec risques de chutes. Les antihistaminiques tels que ATARAX, THERALENE sont parfois utilisés en alternative aux benzodiazépines sur ordonnance. Ils ont pour effets secondaires une sécheresse de la bouche, rétention urinaire, tremblements, des troubles de l'accommodation, une hypotension orthostatique, des vertiges, et des troubles mentaux.

Les médicaments allopathiques utilisés dans la gestion du stress présentent un certain nombre d'effets indésirables, notamment de dépendance et peuvent nuire au fonctionnement de l'organisme (SURWIT, 2002). Ainsi nous avons décidé de mettre en avant dans la suite de ce travail les effets bénéfiques de la gestion comportementale du stress, ainsi que les alternatives aromathérapeutiques, phyto-thérapeutiques et homéopathiques, que peut proposer le pharmacien. Les anxiolytiques ne devraient être proposés qu'après échec d'une prise en charge relationnelle, psychosociale, environnementale et étiologique chez les patients souffrant de troubles anxieux, de dépressions, qui sont des complications du stress (MONTAUT & DUFLOT, 2013); (SETBON, 2010).

3.2 Rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine, acteur de terrain, doit sensibiliser les patients aux effets négatifs d'un stress chronique. Son rôle sera de rappeler à ses patients chroniques les bonnes habitudes à adopter au quotidien afin de réduire le risque de stress. Ainsi une bonne hygiène de vie, associées à une activité physique modérée et un sommeil réparateur participent à un environnement qui limite la survenue de stress.

3.2.1 Règles hygiéno-diététiques

Le rôle de conseil du pharmacien est primordial en amont ou en parallèle à un traitement médicamenteux. En effet, avant de proposer une prise de médicaments, des conseils hygiéno-diététiques doivent être prodigués par le pharmacien. L'hygiène de vie permettant de lutter contre le stress comprend une bonne alimentation, associée à une activité physique modérée, ainsi qu'un sommeil régulier et réparateur.

- L'alimentation

Une alimentation saine et équilibrée aide à lutter contre le stress, et permet de reconstituer les stocks d'énergie puisés lors des situations stressantes.

Ainsi il est primordial d'opter pour une alimentation riche en vitamines, minéraux et fibres. En pratique manger cinq fruits et légumes par jour correspond à trois portions de 120 grammes de légumes et deux portions (de 80 à 100 grammes) de fruits par jour, en favorisant les aliments riches en anti-oxydants, vitamine C, vitamine B (ex : céréales, légumineuses, pain complet, poissons, volailles), vitamine E, magnésium (ex : céréales, œufs, légumes verts, fruits secs, chocolat), zinc et sélénium (CHEMOUNY, 2012).

D'autre part, les féculents (céréales, légumes secs, pommes de terre, ...) doivent être intégrés aux repas, car ils sont riches en amidon et donc facilement mobilisables par l'organisme. En effet l'organisme a besoin de sucres lents pour faire face au stress.

Il convient de consommer également des viandes, œufs et poissons de manière régulière, car ils sont riches en protéines et en fer.

Les apports en Omega 3 (huile de colza, poisson gras,...) sont aussi à privilégier.

La consommation quotidienne de produits laitiers, riches en phosphore, calcium et protéines fait partie des recommandations. En pratique cela correspond à consommer lait, yaourts, fromages à raison de 3 portions par jour.

Il est préférable de consommer de l'eau aux boissons énergisantes, et d'éviter les excitants (café, thé, caféine).

Le tout en veillant à manger lentement en prenant le temps de mastiquer (CHEMOUNY, 2012).

- Activité physique

L'activité physique ne se réduit pas au sport, elle comprend aussi l'activité physique dans la vie de tous les jours, à la maison, au travail, dans les transports et au cours des loisirs non compétitifs. Les bénéfices de l'activité physique ne sont pas acquis définitivement mais se maintiennent tant que se poursuit l'activité physique. La pratique de la marche modérée pendant dix semaines semble bénéfique sur l'humeur et la gestion du stress (DE MATOS et al., 2009).

La pratique régulière d'une activité physique modérée améliore les fonctions cardiovasculaires, améliore le contrôle glycémique, renforce le système immunitaire, la masse musculaire, favorise les fonctions cognitives et est susceptible d'interférer positivement l'évolution des cancers (LESUR, 2011); (ROMIEU, 2012). Ainsi, il a été démontré que la pratique régulière d'un exercice physique, accroît la capacité de prolifération des cellules T, diminue les taux circulants des cytokines inflammatoires, diminue la production TNF α et augmente celle d' IL6 (libérée par les fibres musculaires), augmente l'activité phagocytaire des neutrophiles, stimule l'activité cytotoxique des cellules NK, et retarde la réduction des télomères. Ce qui explique les bénéfices de l'activité physique dans les pathologies inflammatoires et cancéreuses (PAUMARD, 2014). De plus, l'exercice physique joue également un rôle favorable sur la résistance au stress et la santé mentale. En effet, l'activité physique régulière réduit l'anxiété, améliore l'humeur, le sommeil, l'estime de soi, et la perception personnelle de capacité à faire face à un stress psychosocial (SCHEEN et SCANTAMBURLO, 2012).

La pratique d'une activité physique entraîne également une libération de Bêta endorphines dans l'organisme permettant ainsi d'antagoniser les effets du stress. (CASTELNAU & LOO, 1993).

En résumé, l'activité physique agit à trois niveaux sur la réaction au stress : elle permet de diminuer le stress perçu; elle apporte une meilleure réponse au stress, notamment une meilleure récupération. Elle en limite les conséquences, notamment sur le plan cardiovasculaire (DE MATOS, 2009).

Les recommandations de santé publique définies au plan international sont les suivantes : pour les adultes âgés de 18 à 65 ans, pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (exemple : marche à un pas soutenu) au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes, 3 jours par semaine, d'activité physique d'intensité élevée (exemple : course à pieds); pour les sujets âgés de plus de 65 ans, la marche rapide était considérée comme une activité physique d'intensité élevée et la marche normale d'intensité modérée; le volume d'activité pouvant être fractionné (HAS, 2014b).

D'autre part, l'activité physique peut s'inscrire dans une démarche préventive : En effet, depuis le 01 mars 2017, dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une ALD, le médecin traitant peut prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient (FRANCE, CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, 2017). Leur prise en charge, qui ne peut pas se faire par l'assurance maladie, peut se faire en sollicitant des collectivités ou assurances de santé complémentaires (BACQUAERT, 2017).

La pratique régulière d'une activité physique présente également de nombreux bénéfices chez les patients atteints de diabète et cancers.

En ce qui concerne le diabète, les bénéfices attendus sont les suivants :

- une sensation de bien-être, amélioration de la confiance en soi, meilleure qualité de vie, réduction de l'anxiété et amélioration de la tolérance au stress.
- l'amélioration de la sensibilité à l'insuline,
- la prévention ou retard d'apparition du diabète de type 2 chez le sujet prédiabétique ;
- la prévention ou retard des complications liées au diabète chez le sujet diabétique connu
- une diminution ou stabilisation de la pression artérielle chez le sujet hypertendu;
- une diminution des taux sériques des triglycérides et du LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol sanguin ;
- l'augmentation de la dépense calorique, réduction de la masse grasse et augmentation de la masse musculaire.
- une diminution des taux plasmatique d'insuline, de C-peptide et du glucose grâce à la réduction de la masse corporelle,
- et l'augmentation du transport de glucose dans les muscles (HAS, 2014b); (ROMIEU et al., 2012); (DUCLOS et al., 2012).

En ce qui concerne les patients atteints d'un cancer, les bénéfices attendus de l'activité physique régulière sont:

- une diminution de la sécrétion des facteurs de croissance tumorale

- une diminution des taux de facteurs inflammatoires,
- une augmentation des macrophages et cellules NK, qui à pour conséquence un effet bénéfique sur le SI (PAUMARD, 2014).
- une diminution des taux d'estrogènes (post ménopause) et de testostérone
- une augmentation des prostaglandines
- l'amélioration des fonctions pulmonaires, et la diminution du temps d'exposition entre le tissu pulmonaire et les agents cancérigènes
- l'amélioration de qualité de vie,
- l'amélioration de l'estime de soi,
- la réduction des symptômes anxiodépressifs et du stress

Cela a été démontré, pour les trois derniers points, chez les patients atteints de cancer, pendant ou après les traitements, dans plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses (ROMIEU et al., 2012) (NINO, 2013).

Nous venons de voir tous les bienfaits d'une activité physique dans la gestion du stress. En revanche, il est important de préciser que la pratique d'un exercice physique prolongé et intensif est une forme de stress pour l'organisme (CHEMOUNY, 2012).

- Le sommeil

Le sommeil joue un rôle de régulateur homéostatique de l'activité neuro-endocrine et sympathique. Le sommeil est très important pour l'équilibre psychique car il permet de calmer du stress subi dans la journée, et restaure l'immunité (SCHEEN & SCANTAMBURLO, 2012). Or souvent quand on est stressé, on dort peu ou mal. Un cercle vicieux, s'installe alors. Il est bon de rappeler quelques principes nous permettant de mieux dormir :

Il est important de veiller à un environnement propice et favorable à l'endormissement, pour cela il faut:

- Opter pour une température de la chambre à coucher entre 19 et 20 degrés,
- Réduire le bruit ambiant avant d'aller se coucher, ainsi que la luminosité,
- Dîner léger dans le calme, sans télévision, ni téléphone, ni écrans.

Et enfin, prendre de bonnes habitudes telles que :

- Eviter de dîner trop copieusement,

- Eviter la consommation d'excitants après 17 heures (café, thé, alcool, tabac...),
- Eviter la pratique d'un sport en fin de journée. Préférer les activités calmes (marche digestive, lecture, musique douce, ...) pour favoriser l'endormissement,
- Optez pour un réveil tonique avec lumière franche, douche tiède, exercices au réveil, et bon petit déjeuner,
- Faire une sieste si besoin d'un quart d'heure en journée,
- Opter pour un rythme de vie régulier et préférer des horaires réguliers de coucher et de lever, afin de respecter le rythme circadien,
- Ecouter les signes envoyés par son organisme et aller se coucher quand l'organisme nous fait signe (yeux qui piquent, lourds, bâillements, ...). Se coucher avant ou après est contreproductif (CHEMOUNY, 2012).

3.2.2 Identification et accompagnement des patients avec un stress chronique

Le pharmacien devrait se focaliser sur les patients atteints de maladies chroniques. En effet, si le patient présente déjà des symptômes de stress chronique, le rôle du pharmacien sera d'être capable de reconnaître les signes physiques ou psychiques de stress chronique afin de dépister ces patients et d'éviter l'aggravation du processus de stress et le retentissement possible sur la maladie. L'idéal est d'aider les patients stressés lorsqu'ils sont en phase d'alerte (COLLIN & BLANC, 2015). Les premiers signes de stress chronique sont variés et non spécifiques : une fatigue générale, des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes, accompagnés parfois de vertiges, tremblements, transpiration excessive, bouffées de chaleur, palpitations cardiaques, tachycardie, douleurs dans la poitrine, dyspnée, gêne respiratoire, troubles digestifs de type nausées, ballonnements, ou douleurs à l'estomac, douleurs ou tensions musculaires, migraines, troubles de la mémoire, difficultés de concentration, hyperémotivité, impression de boule dans la gorge, agitation, hyperactivité, ou au contraire incapacité de réagir, troubles cutanés de type psoriasis, eczéma, ou urticaire (Cf. figure 17 ci-dessous) (CHEMOUNY, 2012). Le pharmacien d'officine doit être attentif à la fois aux signes cliniques visibles ou décrits par le patient.

Modifications physiques	Modifications psychiques	Modifications du comportement
<ul style="list-style-type: none">• Troubles digestifs, colopathie• Douleurs thoraciques, palpitations cardiaque, HTA• Tensions musculaires, tremblements• Sueurs, bouffées de chaleur• Migraines	<ul style="list-style-type: none">• Insomnies, fatigue• Difficulté à se concentrer• Irritabilité, nervosité, impossibilité à se détendre• Troubles anxieux	<ul style="list-style-type: none">• Changement de caractère• Impulsivité• Automédication (sédatifs, anxiolytiques)• Augmentation de la consommation de tabac, ou alcool

Figure 17 Modifications physiques, psychiques et modification du comportement liés au stress

Par ailleurs, les signes cliniques d'un stress chronique peuvent passer inaperçus. Le pharmacien devra être à l'écoute de ses patients et de leurs plaintes pour pointer le lien avec un

stress perçu par ceux-ci (COUVREUX & DELACOUR, 2014). Cela renforce la relation de confiance établie entre les patients et leur pharmacien, et cela implique de bien connaître ses patients. A l'heure où les petites pharmacies, les pharmacies de campagne, et les pharmacies de proximité, résistent face aux grands groupes, posons-nous la question si nous voulons conserver notre monopole.

Le pharmacien devra également interroger les patients pour déceler des modifications récentes du style de vie consécutives au stress notamment de la fatigue, un sommeil perturbé, une prise ou perte de poids, des difficultés de concentration, une augmentation de la consommation d'excitants, alcool, tabac ou médicaments. (Savoirs et soins infirmiers, 2009). De plus, l'interrogatoire du patient permettra également au pharmacien de s'assurer du respect des médicaments prescrits et des traitements.

D'autre part, une qualité essentielle du pharmacien d'officine est l'empathie, c'est-à-dire être à l'écoute et aider le patient à s'exprimer et à poser des questions (GALLOIS et al.,2011). N'oublions pas que l'incertitude est une source de stress pour les patients chronique, il faut donc être disponible pour leurs éventuelles interrogations.

Une fois les patients atteints de stress chronique identifiés, le pharmacien pourra les aider à gérer leur stress, à prendre en charge les effets indésirables de leurs traitements chroniques, et soulager leurs symptômes en leur proposant des solutions adaptées, ou les orienter vers un médecin.

3.2.3 Alternatives à l'allopathie

Actuellement, les patients se tournent de plus en plus vers des alternatives à l'allopathie. Ces alternatives connaissent un succès grandissant auprès de patients désirant se tourner vers des médecines dites « alternatives douces, ou parallèles » car elles sont plus naturelles.

3.2.3.1 Gestion comportementale du stress

3.2.3.1.1 La Relaxation

Une des principales alternatives à l'allopathie est la relaxation :

La "réponse de relaxation" décrite dans les années 1950 par le cardiologue Hubert Benson, correspond à l'activation du SN parasympathique. Lors de la relaxation, les rythmes cardiaque et respiratoire ralentissent, et les hormones du stress diminuent. Benson décrit alors une réponse opposée à la réaction de stress : " La réponse de relaxation et la réponse de stress s'excluent mutuellement" (SETBON, 2010).

La relaxation consiste en une détente musculaire profonde, un ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire, permettant d'atteindre un état de bien-être. Elle se pratique dans un environnement calme, demande une concentration, une attitude passive et un relâchement musculaire. La réponse à la relaxation est progressive, elle demande une pratique régulière, une pratique quotidienne est recommandée (LEGERON, 1993).

Il existe de nombreuses techniques de relaxation toutes basées sur la respiration : par exemple le training autogène de Schultz (autosuggestion) ou encore la méthode de Jakobson, que nous détaillerons ci-après. Ces techniques sont dérivées du yoga (SETBON, 2010).

Le Yoga est en effet la technique de relaxation la plus connue, parmi tant d'autres. En effet, le yoga est une méthode alternative de popularité grandissante dans la prise en charge du stress. C'est une ancienne pratique hindoue consistant à associer différentes poses corporelles et des techniques de respiration. Les études démontrent une réduction de 39% des symptômes de stress perçus et une diminution des taux d'hormones du stress (RAYMOND & LUPIEN, 2016).

La respiration est la base des méthodes de relaxation :

La respiration abdominale va permettre d'assouplir le diaphragme bloqué par le stress. Son rythme lent envoie un signal de ralentissement au système nerveux, et ralentit la fréquence respiratoire. Cette méthode consiste à contrôler sa respiration : en inspirant par le nez en gonflant le plus possible l'abdomen (mouvements du diaphragme), puis en expirant. Cet exercice est à répéter une dizaine de fois.

La respiration thoracique permet de se concentrer sur une respiration au niveau de notre thorax. Elle permet de revenir au calme face à une situation stressante. La respiration thoracique nous semble plus naturelle, mais la plus bénéfique pour lutter contre le stress est la respiration abdominale.

Le training autogène de Schultz est un exercice élaboré par le psychiatre allemand Johannes Heinrich Schultz. Il permet de revenir à l'équilibre après un épisode de stress. Il se décompose en six étapes dont l'objectif est de centrer son attention sur son corps, son rythme cardiaque et sa respiration, afin de se sentir en pleine possession de ses capacités (HEEV, 2018).

La technique de relaxation progressive a été mise au point par l'Américain Jacobson dans les années 1930. Cette méthode de décontraction musculaire est basée sur une succession de contractions et relâchements volontaires appliquées à différents groupes musculaires du corps (LEGERON, 1993). Elle permet de relâcher ses muscles, souvent tendus par une situation de stress et d'obtenir le calme sur le plan psychique. Pour cela il faut focaliser l'attention sur un muscle, le contracter, prendre conscience de la tension musculaire puis relâcher la tension. Cette séquence est à répéter pour une série de muscles. Cette technique est à privilégier en cas de stress avec tensions musculaires associées (HEEV, 2018).

3.2.3.1.2 La Cohérence cardiaque

La cohérence cardiaque est une méthode de relaxation qui connaît de plus en plus d'adeptes, et est notamment plébiscitée par la fédération française de cardiologie (LACROIX, 2023). C'est un état d'équilibre physiologique, physique, mental et émotionnel qui induit un recentrage, un ressourcement et un renforcement de chacun de ces domaines. Le concept de cohérence cardiaque est issu des recherches médicales en neurosciences et neuro-cardiologie. Elle est apparue aux Etats-Unis, il y a une vingtaine d'années, et son impact bénéfique sur la gestion du stress a été mis en lumière par l'institut *HeartMath*. Il a été démontré de nombreux bénéfices pour la santé, et elle joue un rôle important dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Son application permet notamment de s'affranchir parfois d'anxiolytiques et/ou d'antidépresseurs (INSTITUT FRANCAIS D'EMDR, 2023). L'état de Cohérence Cardiaque n'est pas spontané, il doit être induit par une pratique volontaire qui peut être respiratoire, émotionnelle ou mentale. Le principe est de fixer sa fréquence respiratoire à 6 cycles par

minutes, à cette FR la courbe de variabilité cardiaque¹¹ est en cohérence avec la respiration. Un capteur de pouls collecte la FC en temps réel et transmet les données à un logiciel de *bio-feedback* qui les traduit en un graphique. Cet état de cohérence cardiaque est temporaire : il ne dure que le temps de la respiration rythmée. La cohérence cardiaque stimule alternativement les SN sympathique et parasympathique. Le SN sympathique est stimulé pendant l'inspiration, on y observe une accélération de la FC. Le SN parasympathique est stimulé pendant l'expiration, à l'inverse on y observe un ralentissement de la FC. La pratique d'exercices de cohérence cardiaque cinq minutes à trois fois par jour, procure des effets positifs immédiats, et des effets à plus long terme (Cf. figure 18 ci-dessous) ; (SETBON,2010).

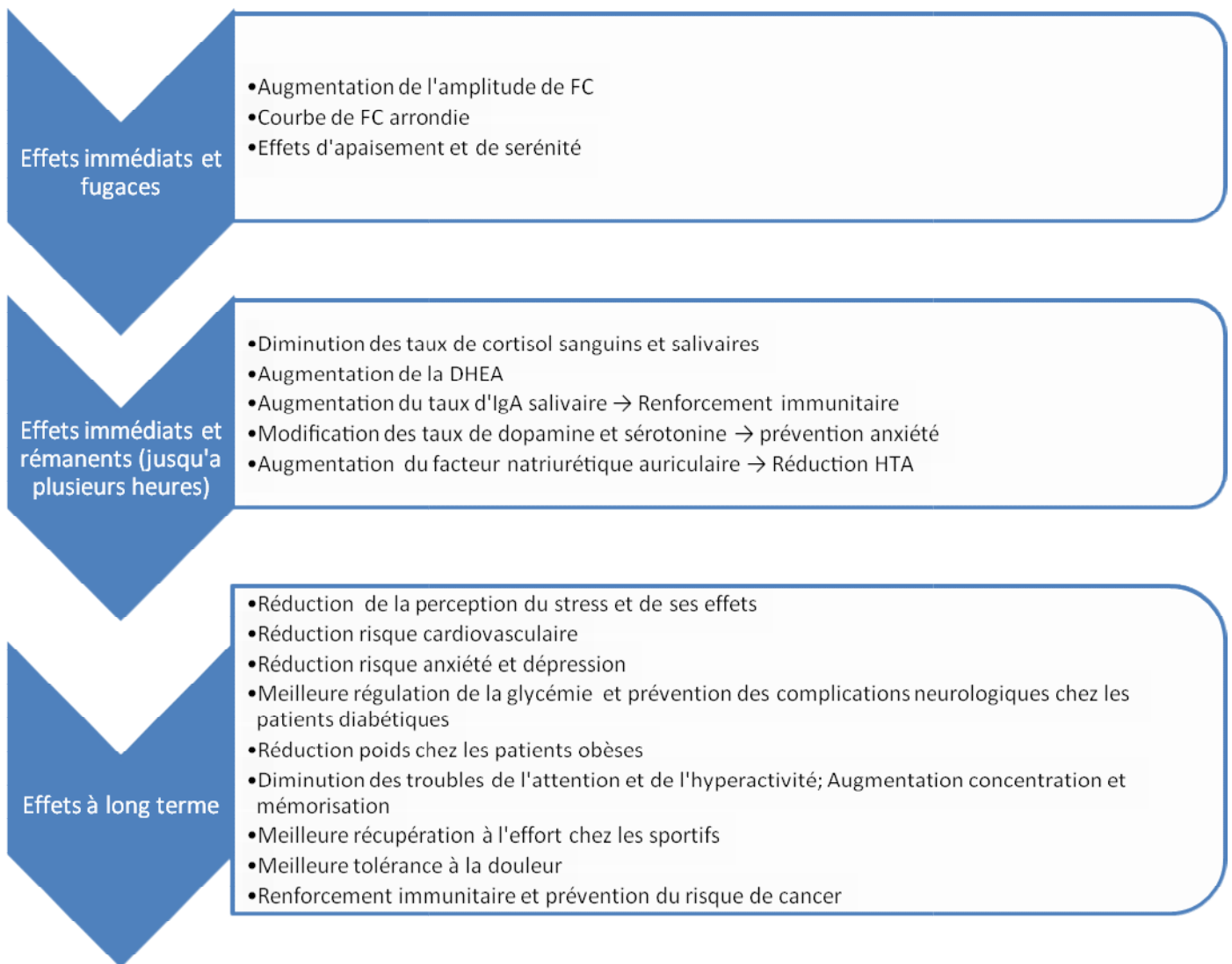


Figure 18 :Schéma des effets à court et long terme de la pratique de cohérence cardiaque, d'après (SETBON, 2010)

¹¹ La variabilité cardiaque correspond à l'amplitude de fréquence cardiaque (SETBON, 2010).

Il a été observé une diminution significative du taux de cortisol, et en parallèle une augmentation de la DHEA. Il a également été publié une augmentation d'ondes cérébrales alpha favorables à l'apprentissage et à la mémorisation (O'HARE, 2017) ; (SETBON,2010).

La cohérence cardiaque et cérébrale a de multiples bienfaits sur l'état de santé physique et psychologique. Elle peut notamment aider à : réduire le stress perçu, réduire les risques de surpoids, d'hypertension et de diabète, augmenter l'équilibre émotionnel et la capacité à se calmer rapidement, améliorer la clarté mentale, la prise de décisions, les capacités intellectuelles et la créativité, améliorer le sommeil et renforcer le système immunitaire (LACROIX, 2023).

3.2.3.1.3 Méditation

Une autre technique permettant de lutter efficacement contre le stress et d'atteindre un état de bien-être est la méditation. Il s'agit d'une pratique très ancienne, issue de la tradition bouddhiste. Davidson et Lutz ont étudié, au moyen d'une caméra à positrons, le cerveau de moines bouddhistes pendant qu'ils méditaient. La maîtrise de soi et la sensation de bien-être qui en résulte animent de nouveaux circuits cérébraux. Les lobes préfrontaux du cortex cérébral, siège de la conscience et du contrôle des émotions, sont activés. Ensuite, tous les circuits de gratification à base de dopamine entrent en jeu et mettent fin à la situation d'alerte. La production de cortisol diminue. Les organes vitaux (rythme cardiaque, ...) et le système immunitaire reprennent leur fonctionnement normal (SCHEEN & SCANTAMBURLO, 2012).

Parmi les différentes techniques de méditation, on retrouve la thérapie de pleine conscience : *Mindfulness Based Stress Reduction* (MBSR) ou méditation pleine conscience. C'est un programme de réduction du stress par la pleine conscience. Le MBSR est une technique particulière de méditation qui consiste à se concentrer sur le moment présent : afin d'être hautement conscient de ses sensations corporelles, sans être parasité par ses pensées ou ses émotions. L'objectif de chaque séance est de vivre chaque instant pleinement dans une optique d'acceptation et de non jugement (BERGHMANS & GODARD, 2012). Ce programme est né en 1979, lorsque le docteur en biologie moléculaire Jon Kabat-Zinn, pratiquant lui-même le yoga et la méditation, eu l'intuition d'adapter ces pratiques dans le contexte hospitalier, en proposant un protocole précis. Conçue initialement pour réduire le stress dû aux maladies chroniques, aux douleurs chroniques, et aux traitements lourds, cette méthode contribue à l'amélioration de la qualité de vie de nombreux patients (ADM, 2018).

Cette technique, est pratiquée dans un esprit d'ouverture et d'acceptation. Elle regroupe des postures de yoga, de pleine conscience du corps, de marche, de respiration et de position assise immobile, et des discussions de groupe. Cette pratique ne produit pas d'effets immédiats et nécessite une pratique régulière. Le MBSR convient très bien à la gestion du stress et des maladies chroniques. Cette technique peut agir, chez les patients chroniques, à la fois sur la sociabilité grâce au travail en groupe, sur le soulagement de certaines douleurs par une prise de distance, et sur l'amélioration du sentiment d'exclusion par la confrontation à d'autres patients (SETBON, 2010).

Nombre d'études descriptives longitudinales¹² ont montré l'efficacité du programme MBSR dans la réduction de la douleur, ainsi que les symptômes médicaux et psychologiques (ADM, 2018); (BERGHMANS et al., 2009).

Une étude réalisée par Williams en 2001, démontre que la méditation en pleine conscience améliore la santé mentale et physique par son action sur la réduction du stress. Les résultats de son étude indiquent des diminutions significatives des effets des soucis quotidiens, de la détresse psychologique, des symptômes médicaux, après 8 semaines de pratique quotidienne d'une heure (WILLIAMS et al., 2001).

Les résultats de l'étude de Davidson en 2003, indiquent que la pratique de la MBSR contribue à augmenter l'activité cérébrale de l'hémisphère gauche associée à une baisse de l'anxiété et de l'affect négatif ainsi qu'à une amélioration de l'affect positif. Les données obtenues concernant la réponse immunitaire montrent une fabrication d'anticorps plus rapide chez le groupe des méditants (DAVIDSON et al., 2003).

La méditation en pleine conscience a également été étudiée dans une population cancéreuse afin d'agir sur les troubles de l'humeur et les symptômes de stress. Les résultats de l'étude de Speca en 2000 démontrent qu'un programme de méditation en pleine conscience peut réduire de façon efficace la perturbation de l'humeur, la fatigue et un large spectre de symptômes liés au stress chez les cancéreux (SPECICA et al., 2000). Cette étude accentue la pertinence de cette forme de méditation dans la gestion du stress, l'amélioration de l'humeur et le bien-être en général (BERGHMANS et al., 2009).

D'autre part, Hartmann en 2012, s'est intéressé à l'impact sur le stress de la technique MBSR chez des patients atteints de diabète de type 2. Les résultats de son étude, démontrent une diminution significative du niveau de stress perçu, du niveau de dépression, une réduction de la pression artérielle, et une réduction des complications du diabète chez les patients atteint de diabète de type 2 après un an d'étude (HARTMANN & KOPF, 2012).

¹² Etude longitudinale : étude descriptive qui consiste à étudier des variables d'un même échantillon pendant une longue période (plusieurs années). En opposition aux études transversales (photo ponctuelle)

Une autre étude de Berghmans en 2012, a mis en évidence des effets positifs du MBSR comme outil de gestion du stress chez des patients diabétiques atteints de diabète de type 1 (BERGHMANS & GODARD, 2012).

3.2.3.1.4 Tai-Chi

Le *Tai-Chi* est à la base un art martial chinois. C'est un exercice aérobie chinois diminuant le stress perçu et diminuant les taux d'hormones de stress sécrétées. Il consiste à bouger son corps en mouvements fluides avec une technique de respiration (RAYMOND & LUPIEN, 2016).

Le *Tai-Chi* réduit le taux d'adrénaline et de cortisol, et augmente le taux de noradrénaline (JIN, 1992). Son intérêt médical a été démontré par quelques études. En effet, il a été testé et s'avère efficace sur les symptômes de plusieurs maladies, même si un effet placebo ne peut être exclu du fait de son absence de comparaison à l'aveugle. C'est le cas pour la fibromyalgie, la lutte contre la douleur, notamment l'arthrose du genou, ainsi que dans la maladie de Parkinson.

3.2.3.1.5 Musicothérapie

Une autre discipline dont les bienfaits sont avérés dans la gestion du stress est la musique. Elle module le stress, par action sur l'activité cérébrale et les taux d'hormones du stress. Il a été démontré que la musique augmente la vitesse de dissipation des hormones du stress (KENNY, 2005), permettant ainsi un retour plus rapide à l'homéostasie. La musique passe par le système auditif puis par le système limbique avant d'être décodée par le cortex. Le système limbique étant une structure cérébrale en lien avec les émotions et le stress.

"L'approche dite de musicothérapie, d'inspiration psychanalytique à ses débuts dans les années 1970, est restée longtemps purement empirique. Certains ont pu, à l'origine, exagérer ses effets ou mal les interpréter", détaille le Pr Hervé Platel, neuropsychologue à l'université de Caen Normandie, l'un des premiers chercheurs en France à avoir utilisé les techniques de neuro-imagerie pour étudier les effets de la musique sur le cerveau. De fait, les pratiques n'ont pas toujours été évaluées ni standardisées. Mais au fil du temps, mélodies et rythmes ont imposé leurs capacités à soulager, aider, accompagner, à nous toucher parfois. Sans pour autant guérir. Depuis 2020, les effets positifs du rythme et de la mélodie musicale sont désormais reconnus par l'OMS. Après l'analyse de plus de 900 études, il en est ressorti que la musique induit une réduction de l'anxiété, une réduction de la douleur, une baisse de la tension artérielle, et une

diminution de certains effets secondaires dus aux traitements anticancéreux (RIOUX-MILLIOT, 2020).

Une "musique relaxante" possède un tempo lent, stable, un timbre doux, des accords simples, un volume bas, et une absence de rythme accentué. Les études montrent des résultats différents pour des musiques à tempo élevé. Lors de l'écoute d'une musique à tempo élevé, les neurones du système limbique augmentent leur activité et activent le stress. *A contrario*, pour un tempo lent, les neurones du système limbiques diminuent leur activité et réduisent le stress. (RAYMOND & LUPIEN, 2016); (KENNY, 2005). Toutefois, même si certains styles de musique semblent plus déstressant que d'autres (musique relaxante *versus* du *hard rock*), il n'y a pas de règles strictement arrêtées. En effet, cela est très subjectif et dépend du ressenti et du vécu de chacun. Un amateur de *hard rock* sera probablement plus relaxé avec une musique de ce type qu'avec une musique dite de relaxation parce qu'elle activera chez lui le système de récompense. La récompense, c'est-à-dire la libération neuronale de dopamine par le cerveau, qui est à l'origine de la sensation de plaisir. La preuve avec les travaux d'imagerie cérébrale conduits en 2011 par l'équipe de Robert Zatorre, de l'université *MacGill* de Montréal (RIOUX-MILLIOT, 2020).

Nous venons de citer une liste non exhaustive des alternatives à l'allopathie. Nous avons fait le choix de ne pas détailler ces approches. Ces dernières sont appréciées chez les patients en général ainsi que chez les patients réticents aux approches verbales telles que la psychothérapie. Mais elles peuvent être complémentaires et le pharmacien se doit d'en informer les patients (MONTAUT & DUFLLOT, 2013).

Pour conclure, avec la demande croissante des patients, il est important de se former aux médecines alternatives. Le rôle du pharmacien d'officine est de pouvoir orienter vers ces nouvelles thérapies naturelles, sans occulter les médecines allopathiques classiques : elles peuvent être complémentaires. Le rôle du pharmacien d'officine est de rappeler l'importance de la médecine traditionnelle surtout dans le cas des maladies chroniques. Si la tendance est aux médecines naturelles, il ne faut ni diaboliser, ni exclure la médecine traditionnelle. Le pharmacien peut essayer de redonner confiance aux traitements allopathiques en argumentant avec des faits scientifiques et médicaux. Il peut ainsi mettre en lumière que les médecines alternatives viennent en compléments de la médecine traditionnelle mais ne permettent en aucun cas de la remplacer.

3.2.3.2 Phytothérapie

3.2.3.2.1 Définitions

Le terme phytothérapie provient du mot grec *phyton*, « plante » et *therapeia*, « traitement ». La phytothérapie est une pratique millénaire basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations. Elle utilise les plantes médicinales pour guérir et prévenir les maladies. La plante est un organisme vivant constitué de plusieurs centaines de principes actifs.

Le premier recueil consacré aux plantes médicinales est un papyrus de 1500 av. JC. Il fait l'inventaire de centaines de plantes. Puis au moyen âge, les médecines d'inspiration gréco-latines et arabes restent fidèles à l'usage des plantes. Par la suite, les progrès en physique et chimie du XIXe siècle permettent l'extraction des principes actifs de certains végétaux. On parvient ainsi à identifier de nombreuses molécules telles que la morphine de l'opium du pavot, la colchicine du colchique, la coumarine du mélilot, etc. L'aspirine est créée en Allemagne en 1899 à partir de la reine-des-prés. Pour la première fois, la chimie améliore un composé naturel, l'acide salicylique extrait du saule blanc, pour en augmenter l'efficacité. À partir de cette date, la phytothérapie et les médicaments de synthèse suivent des voies différentes. Dans la seconde moitié du XIXe siècle, ce processus se développe et la chimie pharmaceutique voit le jour. À mesure que les pays occidentaux développent des médicaments de synthèse permettant une guérison rapide, la phytothérapie décline. Toutefois, si les progrès de la chimie permettent de produire de plus en plus facilement, par synthèse, les principes actifs isolés des plantes, ces dernières n'ont pas disparu pour autant de la pharmacopée. Au contraire, elles en font désormais partie à double titre : d'une part à travers la phytothérapie qui continue à utiliser la plante entière ou ses extraits; d'autre part, en participant à l'élaboration des médicaments de synthèse (VIDAL, 2012b).

Dans une plante, l'activité globale des principes actifs est supérieure à l'activité de chaque principe actif pris isolément. Il y a potentialisation des effets. Le *totum* d'une plante correspond à l'utilisation de la plante dans sa globalité c'est-à-dire à la totalité de la partie active de la plante (CHEMOUNY, 2012).

Il existe différentes formes galéniques en phytothérapie :

Premièrement, on distingue les formes obtenues à partir de plantes fraîches :

Parmi ces formes, on retrouve les teintures mères (TM) qui sont des préparations obtenues par la macération de la plante fraîche finement broyée, dans de l'alcool pendant 3

semaines puis le mélange est décanté, filtré et conservé en flacons teintés à l'abri de la lumière. Une seule variété de plante est utilisée par teinture. Les TM ne contiennent pas le *totum* de la plante, et possèdent une forte teneur en alcool (titre alcoolique de l'ordre de 65 % v/v). Les doses habituelles sont de 50 à 100 gouttes deux ou trois fois par jour chez l'adulte (SETBON, 2010).

D'autre part, la gemmothérapie utilise des jeunes pousses de macérât glycéринé. Ces préparations s'obtiennent par macération de la drogue pendant trois semaines dans un mélange d'eau, d'alcool, et de glycérine, puis filtration du mélange. Elles sont donc moins alcoolisées que les teintures mères. Un macérât de bourgeons est environ vingt fois moins concentré qu'une teinture mère (CHEMOUNY, 2012).

Par ailleurs, les hydrolats sont des eaux aromatiques obtenues après distillation d'une matière première naturelle. Il s'agit de l'eau résiduelle obtenue après l'avoir séparée du produit de la distillation (cf. figure 19 ci-dessous). Elle est beaucoup moins concentrée en actifs (entre 0,02 % et 0,20 %) que les HE. Pour les hydrolats de fleurs, on parle « d'eau florale » (PURRESSENTIEL, 2023).

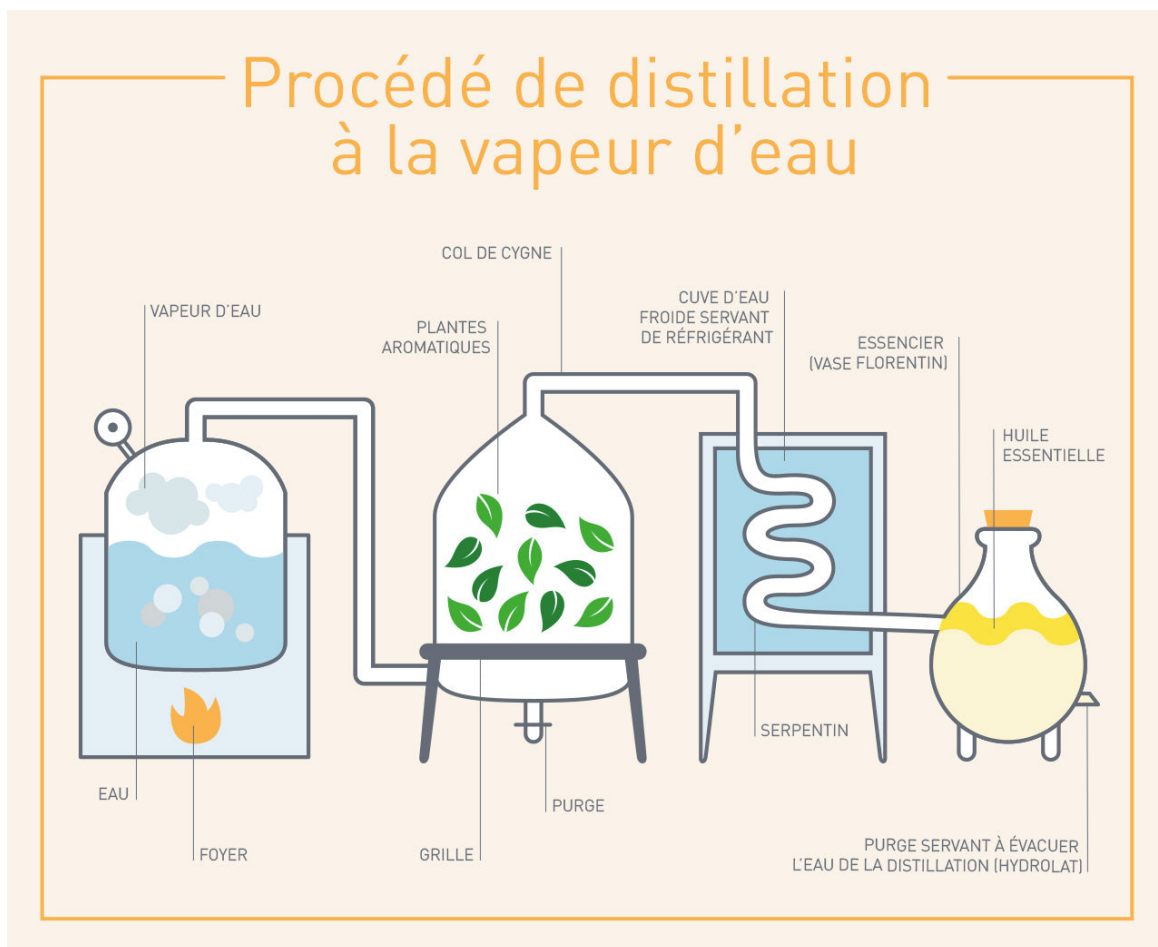


Figure 19 Schéma du procédé de distillation d'une plante à la vapeur d'eau, extrait de (PURRESSENTIEL, 2023)

De plus, les Extraits fluides de Plantes fraîches Standardisées (EPS) sont utilisés. Ce sont des matières premières à usage pharmaceutique breveté. Les plantes nécessaires à leur obtention sont sélectionnées fraîches, non séchées, congelées, puis cryobroyées. Ensuite la lixiviation est l'étape d'extraction des principes actifs par des solvants hydro-alcooliques de degrés alcooliques croissants. Enfin une évaporation du solvant alcoolique sous vide permet l'obtention d'un concentré actif dépourvu d'alcool. La plante est pour finir stabilisée par l'ajout de glycérine végétale, donc moins alcoolisée (ESPITALIER, 2014). Les EPS contiennent le *totum* de la plante, le procédé de fabrication n'altère pas les principes actifs, et elles sont dépourvues d'alcool, et peuvent aisément être diluées pour l'administration. Cependant, les EPS ont un coût élevé.

Deuxièmement, on distingue les formes obtenues à partir de plantes sèches :

Parmi ces formes on retrouve les tisanes qui sont des préparations aqueuses de plantes pour administration orale. Elles sont obtenues à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Elles peuvent s'obtenir par infusion, décoction ou macération. L'infusion consiste à verser de l'eau bouillante sur la plante. La décoction consiste à maintenir une ébullition pendant 15 à 30 minutes de la plante dans l'eau. Celle-ci est réservée aux racines, rhizomes, écorces et parties de la plante moins fragiles. Enfin, la macération consiste à maintenir à température ambiante la plante en contact avec de l'eau pendant 30 minutes. Une tisane contient habituellement de 5 à 30 grammes de plante pour un litre d'eau (AFSSAPS, 2007).

D'autre part, les extraits secs de plantes sont des compléments alimentaires à base de poudre de plante obtenus par broyage de la plante séchée puis extraction des principes actifs par un solvant aqueux, alcoolique ou hydro-alcoolique. Le solvant est ensuite éliminé par lyophilisation ou nébulisation. Ces extraits sont ensuite conditionnés en gélules. Ils contiennent le *totum* de la plante et présentent l'avantage d'avoir une forme concentrée qui permet des quantités moindres à administrer (SETBON, 2010). Les défauts de cette forme sont la dégradation des principes actifs thermolabiles et volatils, une mauvaise conservation et un coût élevé (COLLIN & BLANC, 2015).

Par ailleurs, les poudres végétales sont produites lorsque la partie végétale est préalablement séchée, puis pulvérisée. La poudre ainsi obtenue est ensuite tamisée. Les poudres sont classées en fonction de leur granulométrie (poudre fine, très fine, etc.). Les poudres de plantes servent notamment à la fabrication de teintures, de gélules ou de comprimés (VIDAL, 2012c).

De plus, les extraits fluides sont des préparations obtenues après extraction par lixiviations soit aqueuse soit alcoolique de la plante sèche pulvérisée (COLLIN & BLANC, 2015). Les extraits sont des préparations obtenues à partir de trempage dans un liquide (solvant). Après évaporation de ce solvant (eau, alcool, éther, propylèneglycol), on obtient l'extrait (VIDAL, 2012c).

3.2.3.2.2 Plantes utilisées dans la prise en charge du stress

Les plantes sont utilisées pour leur effet global sur l'organisme. Elles modulent les conséquences biologiques du stress. De nombreuses plantes sont utilisées dans la gestion du stress. Parmi les différentes plantes utilisées, on retrouve les plantes dites «adaptogènes» qui aident l'organisme à s'adapter à l'environnement et aux facteurs de stress.

Le contexte historique, politique et géographique dans lequel le concept d' « adaptogène » a été développé correspond à des besoins tout à fait particuliers et extrêmes. En effet, en 1943 le gouvernement de l'ex-URSS se lance dans des études sur la plante *Schisandra chinensis* dans le but de trouver des substances naturelles permettant d'augmenter les aptitudes et le potentiel humain durant la seconde guerre mondiale. Ces études se poursuivent dans le cadre d'une course à la productivité dans un contexte de guerre froide qui se durcit. Le pharmacologue russe Nicolaï LAZAREV qui cherchait à définir le type d'action de certaines plantes comme le ginseng a ainsi créé en 1947 le concept d' « adaptogène » caractérisant « *une substance pharmacologique capable d'induire dans un organisme un état de résistance augmentée non spécifique permettant de contrebalancer les signaux de stress et de s'adapter à un effort exceptionnel* » (GUEDON, 2020).

Agissant de manière non spécifique, les plantes adaptogènes augmentent la résistance de l'organisme aux agressions physiques, biologiques, et permettent de résister au surmenage physique ou intellectuel. Leur but est de rééquilibrer l'organisme avant l'apparition d'une pathologie. Elle agit à la fois en prévention sur un individu soumis à un stress pendant un épisode de stress, et sur les conséquences issues d'un stress chronique ancien. Elle va ainsi agir sur l'équilibre des fonctions glucidiques, lipidiques et protéiques en régulant ces fonctions, et agit sur la prévention des désordres immunitaires. Elles luttent contre le stress en agissant à long terme sur l'ensemble de l'organisme.

La particularité d'action des plantes adaptogènes est que leur effet protecteur vis-à-vis du stress n'est pas le résultat d'une inhibition mais celui d'une stimulation « douce » (action agoniste) du complexe neuroendocrinien et immunitaire favorisant un effet protecteur vis-à-vis du stress par administration répétée. Cet effet des adaptogènes est analogue à celui produit par des exercices physiques répétés provoquant un état de résistance non-spécifique avec une endurance améliorée en conditions extrêmes. Leur mode d'action présumé serait : une mobilisation de l'énergie, une interaction avec la sécrétion des neuromédiateurs (adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine), une modification de la sécrétion du cortisol, créant une diminution de la sensibilité de la réaction de stress, et l'allongement de la phase de résistance de réponse au stress (COLLIN & BLANC, 2015).

Les études cliniques les plus anciennes portent sur le *schisandra* de Chine entre 1943 et 1967 en ex-URSS. Les travaux cliniques se sont poursuivis à partir du milieu des années 60, et les plantes adaptogènes les plus étudiées sont l'éléuthérocoque, le ginseng et la rhodiola (GUEDON, 2020).

On préférera associer deux ou plusieurs plantes afin d'obtenir une meilleure synergie et une action complémentaire. La prise se fait de préférence le matin ou le midi en évitant la prise de soir pour ne pas interférer sur l'endormissement (COLLIN & BLANC, 2015).

Je vais vous détailler, ci-après, les trois plantes adaptogènes les plus étudiées : le ginseng, la rhodiola et l'éléuthérocoque.

- Le ginseng (racine)

Le ginseng, *Panax ginseng*, de la famille des araliacées, est cultivé en Chine, en Corée et au Canada. Sa racine, est récoltée, éventuellement étuvée à la vapeur puis séchée. On utilise les racines des plantes âgées de plus de quatre ans. Son constituant actif est le ginsénoside.

En phytothérapie, le ginseng est une plante adaptogène qui agit préférentiellement sur le métabolisme du cortisol. Il est utilisé pour améliorer la faculté d'adaptation au stress, la résistance de l'organisme, ou en période de convalescence suite à une maladie, comme tonique général en cas de fatigue physique ou intellectuelle. Il a également la réputation de stimuler les défenses immunitaires, de traiter les troubles de l'érection masculine et de contribuer au contrôle de la glycémie chez les personnes qui souffrent de diabète de type 2.

Dans les essais *in vitro* et chez l'animal, des études ont montré que les extraits de ginseng stimulaient les lymphocytes et les incitaient à produire des interférons capables de neutraliser certains virus. De plus, ces extraits semblent capables d'augmenter le taux de cortisol dans le sang et d'inhiber l'action de la prolactine.

Les études cliniques mesurant les effets du ginseng sur la fatigue, le stress et les performances physiques ou intellectuelles sont nombreuses, néanmoins elles souffrent dans leur ensemble de graves lacunes méthodologiques. À ce jour, en phytothérapie humaine, l'usage du ginseng dans ces indications repose uniquement sur la tradition. Il est impossible de confirmer objectivement ce type de propriétés chez l'homme, mais celles-ci ont été abondamment démontrées chez l'animal. L'effet stimulant des extraits de ginseng sur le système immunitaire a été démontré de manière assez convaincante dans le cadre des infections respiratoires hivernales et dans l'amélioration de la réponse immunitaire provoquée par une vaccination antigrippale. De la même manière, quelques études cliniques suggèrent un effet régulateur sur la glycémie des

personnes souffrant de diabète de type 2, ainsi qu'un effet positif du ginseng dans les troubles de l'érection. Enfin, des études sont en cours pour étudier ces effets dans la prévention du cancer de l'estomac (VIDAL, 2023a).

Le ginseng se présente sous forme de poudre de racines séchées, en gélules le plus souvent, ou de racines entières utilisées en décoction de dix à quinze minutes. Les racines de ginseng sont jaunes lorsqu'elles sont simplement séchées, ou rouges et translucides lorsqu'elles ont d'abord été traitées à la vapeur (VIDAL, 2023a).

L'OMS conseille une dose quotidienne de 0,5 à 2 g de racines séchées. L'effet adaptogène du ginseng est obtenu à partir de 75 mg par jour de plante sèche. Un effet tonifiant est obtenu pour 200 mg/jour. Il peut s'utiliser en plante séchée à raison d'un gélule dosée à 200 mg une à trois fois par jour, ou en extrait liquide à raison de 0.5 à 2 ml trois fois par jour (ROSS, 2013). A prendre de préférence le matin et jusqu'à midi, en évitant une prise le soir pour éviter les insomnies. On conseille d'utiliser le ginseng en cures discontinues de 3 semaines chaque mois (COLLIN & BLANC, 2015).

Les effets indésirables d'une consommation excessive de ginseng sont : une nervosité, un risque d'insomnie, une irritabilité, des diarrhées, une élévation de la pression artérielle et des palpitations.

Il existe des précautions d'emploi : il est déconseillé chez l'hypertendu en raison d'une possible élévation de la tension artérielle, il est également déconseillé chez les individus en surpoids ou obèses car il favorise l'appétit. De plus, il est déconseillé chez la femme enceinte, allaitante, chez l'enfant de moins de 18 ans (COLLIN & BLANC, 2015) ; (VIDAL, 2023a). Le ginseng diminue la glycémie, et peut être utilisé chez le diabétique sous contrôle médical (CHEMOUNY, 2012). La prise de ginseng avec des médicaments traitant le diabète peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Les patients sous anticoagulant doivent discuter avec leur médecin de l'opportunité de prendre du ginseng. De plus, le ginseng semble interagir avec certains médicaments pour le cœur (par exemple la nifédipine) (VIDAL, 2023a).

- L'éleuthérocoque (racine)

L'éleuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus*, de la famille des araliacées, est une plante cultivée essentiellement en Chine, en Corée, au Japon et en Sibérie, où ses racines sont utilisées en particulier chez les personnes âgées et chez les convalescents. L'éleuthérocoque

est une plante adaptogène qui agit préférentiellement sur le métabolisme des catécholamines. Il est utilisé pour améliorer l'état général dans les asthénies fonctionnelles (VIDAL, 2014a).

Il contient des polysaccharides, éleuthérosides et composés phénoliques. L'éleuthérocoque stimule le système nerveux central et les glandes surrénales, avec une amélioration des états de fatigue et de stress, et renforce les défenses immunitaires. Il a la réputation de stimuler l'appétit de favoriser le bien-être, d'améliorer les performances physiques, intellectuelles et sexuelles, et de soulager les maux de tête (CHEMOUNY, 2012).

Dans les essais *in vitro*, comme chez l'animal, des études ont montré que les extraits d'éleuthérocoque stimulent les lymphocytes. De plus, ces extraits semblent capables d'interagir avec les molécules qui, dans les cellules, permettent l'action des corticostéroïdes. De nombreuses études cliniques semblent indiquer une certaine efficacité des extraits d'éleuthérocoque dans la prévention des petites infections hivernales chez les adultes comme chez les enfants. Les propriétés adaptogènes de l'éleuthérocoque ont fait l'objet d'une trentaine d'études cliniques portant sur 2.100 adultes, en bonne santé ou convalescents, soumis à divers stress (bruit, forte chaleur, performances physiques). L'analyse globale de ces études semble confirmer un effet positif de l'éleuthérocoque dans la réaction de l'organisme au stress (VIDAL, 2014a).

L'éleuthérocoque est habituellement utilisé sous la forme de poudre de racine séchée (infusion ou gélules) ou de racines entières en décoction.

Son effet adaptogène est obtenu pour 500 à 1000 mg de poudre par jour à fractionner en 2 ou 4 prises. Il peut s'utiliser en décoction : 2 à 4 grammes par jour de décoction de racine séchée, ou en teinture mère : 100 gouttes le matin. On conseille de l'utiliser en traitements discontinus de 3 semaines par mois par cures de 3 mois (CHEMOUNY, 2012).

Les effets indésirables de l'éleuthérocoque observés lors d'une consommation excessive sont: une hypertension, des maux de tête, une insomnie, des palpitations, des diarrhées et une irritabilité.

Il est contre indiqué en cas d'hypertension artérielle; et déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement, d'insomnie, de troubles nerveux, d'obésité ou de maladies cardiaques. Il peut être utilisé chez les patients diabétiques sous contrôle médical en raison du risque d'hypoglycémie. Les patients sous anticoagulant doivent discuter avec leur médecin de l'opportunité de le prendre. De plus, l'éleuthérocoque pourrait avoir une action proche de celles des œstrogènes; Ainsi, les femmes atteintes de cancers hormonodépendants, doivent s'abstenir d'en consommer. Enfin, son usage est déconseillé chez les enfants de moins de douze ans (VIDAL, 2014a).

- La rhodiola (racine)

La rhodiola, *Rhodiola rosea*, de la famille des crassulacées, vient de Sibérie où elle est traditionnellement utilisée pour l'adaptation au stress et la fatigue nerveuse. Cette plante, dont les constituants actifs sont des antioxydants, des acides organiques, des flavonoïdes (rhodioline), et des phénylpropanoïdes, stimule les fonctions cognitives. Il s'agit d'une plante adaptogène qui agit préférentiellement sur le métabolisme des catécholamines. Elle est utilisée dans les pertes de mémoire, les fatigues physiques et mentales. Elle améliore la capacité de travail intellectuel en situation de stress et fatigue. Elle aide à compenser le manque de sommeil lié au stress. Son action est rapide (de l'ordre d'une semaine).

Une étude menée par le Département de Neurologie de l'Université de Médecine d'Arménie a examiné le lien entre la plante et les symptômes du stress. Lors de cette étude en double aveugle, la rhodiola a été administrée à 56 sujets sains. Les résultats ont montré que la substance végétale pouvait atténuer la fatigue de manière significative lors des phases de stress. L'étude démontre que l'extrait de racine de rhodiola contribue considérablement à lutter contre les symptômes du stress (DARBIBINYAN et al., 2000) ; (BRAINEFFECT, 2021).

Par ailleurs, une autre étude menée par le Département de Psychologie de l'Université d'Uppsala a également observé la relation entre la plante et les symptômes du stress. Les sujets de cette étude spécifiquement sélectionnés souffraient de fatigue liée au stress. Les résultats ont montré que la racine de rhodiola, permettait aux sujets testés de restaurer leur efficacité. De manière générale, leurs performances intellectuelles se sont vues favorisées, et leur capacité de concentration renforcée (OLSSON et al., 2009) ; (BRAINEFFECT, 2021).

D'autre part, une étude du Département de Pharmacologie Clinique, en Arménie, s'est concentrée sur le lien entre la plante adaptogène et les performances intellectuelles. Cette autre étude en double aveugle a illustré comment la racine de rhodiola pouvait restaurer, voire améliorer, les capacités endommagées par le stress. En effet, les sujets testés à qui l'on avait administré la plante se sont avérés plus attentifs et plus rapides au cours de tests cognitifs stressants que le groupe qui avait reçu un placebo (ASLANYAN et al., 2010) (BRAINEFFECT, 2021).

Son effet adaptogène est obtenu pour 150 mg à 300 mg d'extraits secs deux fois par jour, ou en extrait fluide à raison de 15 à 20 gouttes deux fois par jour. On conseille de prendre la rhodiola de préférence vingt minutes avant le repas, quinze à vingt jours par mois, et on peut renouveler si nécessaire. Sa prise se fait de préférence en matinée et/ou le midi car c'est une plante tonifiante. Elle est déconseillée si dépression associée, et ne doit pas être utilisée en cas de troubles bipolaires (CHEMOUNY, 2012).

Ces trois plantes adaptogènes peuvent être utilisées chez les patients diabétiques, même si le patient doit être sensibilisé aux risques d'hypoglycémies, il est préférable d'en informer son médecin. Chez les patients atteints de cancers, on s'abstiendra de les utiliser pour ne pas diminuer l'efficacité des traitements anticancéreux en cours.

D'autre part, il existe des plantes qui agissent plus spécifiquement sur les symptômes du stress. En effet les plantes dites sédatives calment l'anxiété et réparent le sommeil, les plantes nootropiques améliorent les fonctions cognitives altérées par le stress. Ces plantes peuvent être associées en complément des plantes adaptogènes que l'on vient de détailler pour une action plus complète.

- La valériane (racine)

La valériane, *Valeriana officinalis*, de la famille des valérianacées est originaire de l'Europe et des régions tempérées d'Asie. Elle fait partie des plantes médicinales depuis l'Antiquité : plusieurs médecins grecs dont Hippocrate, Dioscoride, et Galien mentionnent son intérêt contre les troubles du sommeil. La poudre de valériane est obtenue par séchage du rhizome (tige souterraine) et des racines suivi d'un broyage (VIDAL, 2023b).

Les principes actifs et le mode d'action de la valériane restent assez mystérieux. La plante contient des iridoïdes, des acides valéréniques, des flavonoïdes et des valéranones. Administrées séparément, ces substances ne semblent avoir aucun effet. Aujourd'hui, les chercheurs penchent pour un effet global des substances présentes dans la valériane, ainsi qu'en faveur du rôle de certains composés chimiques fabriqués par l'organisme à partir de ces substances (VIDAL, 2023b). La valériane possède des propriétés myorelaxantes, sédatives, spasmolytiques, et possède un effet dépresseur du système nerveux central. Elle améliore la qualité du sommeil, et facilite l'endormissement. Elle convient aux individus stressés, surmenés ou insomniaques (PERRY, 2013). Elle est également proposée en cas de palpitations, chez les adultes, en association à d'autres plantes sédatives.

Une méta-analyse portant sur 16 études et plus de 1 000 patients étudiant les troubles du sommeil liés à l'anxiété semble indiquer une efficacité sur la qualité globale du sommeil. En effet, les résultats concluent que le nombre de réveils nocturnes ne semble pas diminué, mais la qualité des phases de sommeil dit « léger » est améliorée, ce qui n'est pas le cas des phases de sommeil dit « paradoxal ». La valériane semble faciliter l'endormissement, mais ses effets ne sont pas immédiats : une dose unique de valériane reste sans effet et ce n'est qu'après deux à quatre semaines d'utilisation que les effets bénéfiques se font sentir (VIDAL, 2023b).

On utilise cette poudre telle quelle, en gélules, en tisanes, dans un bain, ou pour obtenir un extrait liquide. A utiliser soit en tisane à raison de 2 grammes de racine sèche par tasse jusqu'à trois fois par jour dont une dans l'heure qui précède le coucher quand on veut favoriser le sommeil, ou en extrait liquide à raison de 0.7 à 2 ml trois fois par jour, ou en extrait sec à raison de 100 à 400 mg en gélules par jour, ou en teinture mère à raison de deux cuillères à café une demi-heure avant le coucher. La durée du traitement doit être d'au moins deux semaines (ROSS, 2013) ; (VIDAL, 2023b).

Les effets indésirables de la valériane sont rares : maux de tête, nausées, douleurs abdominales, vertiges. En raison de son effet sédatif, la valériane peut être responsable d'une baisse de la vigilance et se révéler dangereuse pour les personnes qui conduisent des véhicules (VIDAL, 2023b).

Concernant ses précautions d'emploi : elle est déconseillée chez l'individu anémié car les tanins de la valériane peuvent diminuer l'absorption du fer. De plus, il est préférable de ne pas prendre de valériane pendant la grossesse. Les femmes qui allaitent devraient également s'abstenir d'en prendre, les substances actives de la valériane étant susceptibles de passer dans le lait. Par mesure de précaution, il est contre-indiqué de prendre de la valériane lorsque l'on souffre de troubles hépatiques ou si l'on prend des médicaments ou des plantes pouvant être toxiques pour le foie. Et est contre indiqué en dessous de 12 ans (VIDAL, 2023b) ; (CHEMOUNY, 2012).

- La passiflore (fleur : tige et feuilles)

La passiflore, *Passiflora incarnata*, de la famille des passifloracées, est une plante originaire du Mexique et d'Amérique du Sud. Ses propriétés sédatives étaient connues des Aztèques. La passiflore est aujourd'hui cultivée en Amérique du Nord et en Europe. On utilise ses feuilles et parfois ses fleurs et ses fruits (VIDAL, 2012d). La passiflore contient des flavonoïdes (lutéoline, apigénine et chrysin) et des alcaloïdes indoliques. Elle possède des propriétés sédatives du système nerveux central, anxiolytiques, et antispasmodiques. Elle est utilisée dans les états nerveux avec irritabilité, tachycardie émotive, palpitations d'angoisse, stress, surmenage et insomnie (PERRY, 2013).

Les mécanismes d'action de la passiflore sont mal connus. Le maltol, présent pourtant en très faible quantité, pourrait être à l'origine de son action sédatif et analgésique. Chez la souris, le maltol injecté par voie sous-cutanée à fortes doses réduit l'activité physique et les déplacements. Son effet pourrait être augmenté par synergie avec d'autres substances présentes dans la plante. L'utilisation de la passiflore repose essentiellement sur son usage

traditionnel, et on dispose de peu d'études cliniques, dont certaines avec des résultats contradictoires. Chez l'animal, la passiflore abaisse la tension artérielle et stimule la respiration (VIDAL, 2012d).

A utiliser soit en tisane à raison de 1 à 2 g de plante par tasse infusée pendant dix minutes, ou en gélules de poudre sèche (environ 200 mg par gélule) à prendre à raison de deux gélules le soir au dîner, puis deux gélules au coucher, de préférence 30 minutes avant le coucher. Remarque : La TM est trop faiblement dosée pour être efficace seule (VIDAL, 2012d) ; (ROSS, 2013).

Les effets indésirables de la passiflore sont rares : nausées, troubles digestifs, vomissements et réactions allergiques. L'allergie à la passiflore en contre-indique l'utilisation. La passiflore pourrait augmenter l'effet des médicaments anticoagulants et aggraver le risque de saignement. A ce titre, elle est déconseillée en association avec des anticoagulants. Chez certains animaux, la passiflore a provoqué des contractions utérines, ce qui en fait déconseiller son usage pendant la grossesse. Les femmes qui allaitent doivent également s'abstenir d'en prendre, les substances actives de la passiflore étant susceptibles de passer dans le lait. Elle est également déconseillée aux personnes qui prennent des médicaments hépatotoxiques. Et est déconseillée en dessous de 12 ans (VIDAL, 2012d).

- La mélisse (feuilles)

La mélisse, *Melissa officinalis*, de la famille des lamiacées, est originaire d'Asie Mineure où Théophraste et Hippocrate en vantaient déjà la capacité à calmer les maux de ventre. Elle doit son nom au mot grec « *melissa* » désignant « abeille ». Elle est traditionnellement utilisée pour ses propriétés apaisantes sur le système nerveux et le système digestif (VIDAL, 2012e).

Elle contient des acides rosmarinique (aux propriétés anti-inflammatoires), caféique et chlorogénique (aux propriétés antispasmodiques), des flavonoïdes, des tanins, et un ensemble de substances (géraniol, citronellal, etc.) qui possède des propriétés antiseptiques. La mélisse possède ainsi des propriétés sédatives, relaxantes, antispasmodiques ; mais les substances responsables de ces effets n'ont pas été formellement identifiées. Elle améliore la mémoire, les fonctions cognitives et les douleurs abdominales. Elle est utilisée dans les troubles neurovégétatifs, troubles cardiaques d'origine nerveuse, troubles nerveux, stress, troubles du sommeil et troubles digestifs (PERRY, 2013). De plus, l'OMS reconnaît l'usage de la mélisse pour soulager les spasmes gastro-intestinaux, ainsi que son utilisation locale dans le traitement de l'herpès labial.

De nombreuses études cliniques ont étudié les effets de la mélisse. Dans ces essais de petite taille, les extraits de mélisse ont été comparés à des placebos. L'une de ces études, effectuée avec de la poudre de mélisse sur une vingtaine de jeunes adultes en bonne santé, semble suggérer un effet calmant, avec cependant une diminution de la vigilance et de la capacité de mémoriser.

Une étude contre placebo, effectuée sur 72 personnes âgées souffrant de démence sénile avec agitation, a montré que l'application d'huile essentielle de mélisse sur la peau contribue à diminuer les symptômes d'agitation. Par contre, peu d'études cliniques existent sur l'efficacité de la mélisse contre les maux de ventre (VIDAL, 2012e).

La posologie recommandée est de 1,5 à 4,5 g de poudre de mélisse, une à trois fois par jour soit en tisane, ou en TM à raison de 100 gouttes trois fois par jour, soit en poudre sèche sous forme de gélules à raison de 100 à 400 mg par jour, de préférence avant les repas (CHEMOUNY, 2012) ; (VIDAL, 2012e). En application externe, les crèmes sont dosées à 1 % d'extrait aqueux de mélisse et s'utilisent deux fois par jour dès les premiers symptômes de la poussée d'herpès labial et jusqu'à la cicatrisation (VIDAL, 2012e).

En l'absence d'études d'innocuité sur le fœtus, il est préférable de ne pas prendre de mélisse pendant la grossesse. Les femmes qui allaitent devraient également s'abstenir d'en prendre, les substances actives de la mélisse étant susceptibles de passer dans le lait. De plus, elle est déconseillée en dessous de 12 ans en raison de données insuffisantes et de son effet sédatif (VIDAL, 2012e). En raison de sa teneur en tanins, la mélisse ne doit pas être prise avec les médicaments ou les compléments alimentaires destinés à apporter du fer, car elle est susceptible de diminuer l'absorption du fer par l'intestin (COLLIN & BLANC, 2015).

- L'eschsoltzia (fleurs)

L'Eschsoltzia, *Eschsoltzia californica*, de la famille des papavéracées, est une plante herbacée également connue sous le nom du Pavot de Californie. Originaire des sols arides de Californie, ses fleurs jaunes caractéristiques couvrent dans cette région d'Amérique du Nord de vastes étendues à proximité des forêts de séquoias. La plante a été introduite en Europe au XIXe siècle comme plante ornementale par J.F. Escholtz, botaniste russe. Elle fait partie de la même famille que le coquelicot. Les Indiens de Californie utilisaient déjà le jus de la racine d'Eschsoltzia comme remède à leurs maux du quotidien, mais ce n'est qu'au XXème siècle que ses fleurs ont été utilisées pour leurs propriétés calmantes et relaxantes (ARKOPHARMA, 2023).

Eschscholtzia, contient des alcaloïdes, des pavines (eschscholtzines, et californidines) des flavones, des phytostérols, des caroténoïdes. L'eschscholtzia possède une action similaire aux benzodiazépines, hypnotique naturel, elle inhibe les cathécolamines. Elle agit sur les récepteurs des benzodiazépines. L'eschscholtzia possède des propriétés neurosédatives, réduit le stress, la nervosité et l'anxiété, favorise l'endormissement, et améliore la qualité du sommeil (PERRY, 2013).

A utiliser soit en tisane au coucher. Soit en TM à raison de 50 à 100 gouttes le soir. Soit 100 à 400 mg d'extraits secs en gélules avant le dîner ou au coucher (SETBON, 2010).

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement, et déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Les autres plantes utilisées dans le stress :

- L'Aubépine (fleur)

L'aubépine, *Crataegus oxycantha* L., de la famille des rosacées, contient des procyanidines, des flavonoïdes, et des acides chlorogénique et ursolique. C'est un sédatif central, cardiaque et nerveux. Elle est utilisée pour régulariser le rythme cardiaque, traiter les insomnies, l'émotivité et l'irritabilité (PERRY, 2013).

Une dizaine d'études cliniques contrôlées avec placebo, portant sur un millier de patients, semblent confirmer les effets positifs des extraits d'aubépine sur le fonctionnement du cœur chez des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque modérée, en complément des traitements habituels. Chez ces patients, l'aubépine augmente significativement la résistance à l'effort. Des résultats similaires ont été observés chez des personnes souffrant d'hypertension artérielle ou d'angor, toujours en complément des traitements prescrits (VIDAL, 2017a).

A utiliser soit en tisane, à raison de 1,5g de drogue à infuser dans l'eau bouillante, jusqu'à 3 fois par jour. Soit 100 à 400 mg/j d'extrait sec en gélules. Soit en teinture mère à raison de 3,5 à 15 ml par jour (40 gouttes deux fois par jour) ou en gemmothérapie à raison de 100 gouttes deux fois par jour de bourgeons. Au moins six semaines de traitement ininterrompu sont nécessaires avant que les effets positifs de l'aubépine se fassent ressentir. Parfois, les effets mettent plusieurs mois à apparaître (VIDAL, 2017a).

L'aubépine ne semble pas provoquer d'effets indésirables majeurs. Seuls des troubles digestifs bénins et passagers ont été observés (VIDAL, 2017a).

Il n'existe pas de contre-indication connue à l'usage de l'aubépine. Néanmoins, les personnes qui souffrent de troubles cardiaques, même bénins, doivent impérativement consulter leur médecin avant de décider de prendre des produits à base d'aubépine. L'Interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments cardiotoniques justifie certaines précaution d'emploi (ROSS, 2013). Enfin, l'absence de données concernant son innocuité, l'aubépine doit être évitée chez les femmes enceintes et chez celles qui allaitent (VIDAL, 2017a).

- La ballote (sommités fleuries)

La ballote, *Ballota nigra* L. est une plante herbacée de la famille des lamiacées. Elle contient des dérivés du phénylpropanes ayant une affinité pour les récepteurs dopaminergiques et aux benzodiazépines. Elle possède des propriétés sédatives, anxiolytiques, et antispasmodiques. Elle est utilisée contre les troubles cardiaques liés au stress, l'anxiété avec spasmes (en particulier douleurs abdomino-pelviennes) et les insomnies.

On l'utilise à raison de 100 à 400 mg/j d'extraits secs en gélules, soit 40 gouttes deux fois par jour de TM.

Par précaution d'emploi, on conseille de ne pas la prendre en continu au delà de 1 mois. On peut ainsi alterner avec l'aubépine (SETBON, 2010).

- Le Griffonia (graine)

Le Griffonia, *Griffonia simplicifolia*, est une plante originaire d'Afrique de l'Ouest. C'est une légumineuse, qui pousse à l'état naturel sous forme de liane ou sous forme d'arbuste. Les fruits sont des gousses obliquement ovoïdes et gonflées, qui apparaissent entre novembre et février. Chaque gousse contient 3 à 7 graines de couleur vert vif ou marron (PILEJE, 2023).

La graine du griffonia est particulièrement riche en 5 Hydroxy-Tryptophane (5 HTP), molécule précurseur de la sérotonine, hormone qui régule le stress, le comportement alimentaire et le sommeil. Ainsi le griffonia a une action anti-dépressive, anti-migraineuse et satiétogène. Ainsi, la plante est utilisée contre les difficultés relationnelles, l'agressivité, les troubles de l'humeur, l'anxiété, la colère, les tendances addictives, les faims d'origines nerveuses, et les fringales sucrées. Le griffonia trouve sa place dans la prise en charge du stress notamment en association à la rhodiola. Le griffonia permet par ailleurs de limiter la douleur liée à la fibromyalgie.

On l'utilise à raison de 300 à 600 mg d'extraits secs en gélules à prendre de préférence après 17 heures ou avant le dîner (SETBON, 2010).

Par précaution d'emploi, on augmentera les doses progressivement en instauration de traitement pour éviter des troubles intestinaux. Elle est contre indiqué chez les patients atteints de tumeurs du grêle (car action sur les récepteurs sérotoninergiques de l'intestin grêle) et contre indiqué en association avec IMAO, triptans, lithium (en raison de risque de syndrome sérotoninergique) (ESPITALIER, 2014) ;(PILEJE, 2023). En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante n'est pas recommandée.

Exemple de nombreuses spécialités pharmaceutiques contenant des plantes :

EUPHYTOSE® (à partir de 6 ans); SPASMINE® (à partir de 6 ans); OMEZELIS®; BIOCARDE®; CARDIOCALME®; PASSIFLORINE®; SYMPATHYL®; TRANQUITAL®

Tableau VII : Composition pour un comprimé d'EUPHYTOSE®

Plante	Partie	Composition quantitative
Valériane	Racine	50 mg
Passiflore	Partie aérienne	40 mg
Aubépine	Sommité fleurie	10 mg
Ballote	Sommité fleurie	10 mg

Tableau VIII : Tableau récapitulatif : Quelles plantes utiliser dans le stress selon les symptômes ?

Troubles cliniques associés au stress	Plantes	Précautions d'emploi
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Adaptogènes</u> 	
Trouble de la mémoire, difficultés de concentration	Rhodiola (ou Ginseng) +/-Griffonia	Rhodiola déconseillée troubles bipolaires & dépression Griffonia CI si antécédents tumeurs du grêle et association IMAO, Lithium, et triptants
Fatigue générale	Ginseng ou Eleutérocoque	CI si HTA, grossesse & allaitement Vigilance car hypoglycémie induite Eleuthérocoque CI antécédents cancers hormonodépendants et < 12 ans
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Antispasmodique</u> 	
Troubles digestifs, nausées, ballonnements	Mélisse	Déconseillée grossesse & allaitement △ A espacer du fer
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Sédatives</u> 	
Réveils nocturnes	Valériane ou Passiflore	CI grossesse & allaitement et < 12 ans Valériane déconseillée anémie Passiflore : précaution avec les anticoagulants
Difficultés endormissement	Eschscholtzia (+/-Valériane)	Déconseillées grossesse & allaitement et < 18 ans
Palpitations cardiaques, sensation d'oppression	Aubépine (ou Ballote) +/- Mélisse	Précaution avec médicaments cardiotoniques

3.2.3.3 L'aromathérapie

3.2.3.3.1 Définitions

Le terme aromathérapie est issu du latin « *aroma* » : arôme, odeur de certaines essences naturelles de végétaux, d'essences chimiques, ou de produits volatils, et du grec « *therapeia* » : soin, cure. L'aromathérapie utilise ainsi des principes volatils et odorants obtenus soit par distillation à la vapeur d'eau à partir d'une matière première végétale soit par extraction mécanique à froid. On obtient ainsi des huiles essentielles pures et 100 % naturelles. L'expression à froid est une méthode d'extraction mécanique des huiles essentielles issues des zestes d'agrumes qui vise à les extraire mécaniquement des réservoirs localisés dans le péricarpe des agrumes (le zeste). On obtient alors dans ce cas particulier des essences (COUIC MARINIER F., 2015).

Les huiles essentielles (HE) peuvent s'utiliser :

- Soit par voie orale : Dans ce cas on ne les utilise jamais pures, mais diluées (sinon risque de brûlure). A raison de 1 à 2 gouttes à diluer dans une huile végétale, une cuillère de miel ou un morceau de sucre (sauf pour les patients diabétique), un morceau de mie de pain, ou sur un comprimé neutre, à renouveler jusqu'à trois fois par jour. Maximum 6 à 8 gouttes/jour. Par périodes de 5 à 20 jours en respectant une fenêtre thérapeutique. Par exemple en respectant une pause de deux jours par semaine : utilisation des HE 5 jours sur 7, ou en respectant une pause d'une semaine par mois : utilisation des HE 20 jours par mois.
- Soit par voie cutanée, par massage : soit pure au niveau des creux des poignets à raison de 1 goutte sur les faces internes de chaque poignet. Soit à mélanger dans une huile végétale, à raison de 8 gouttes maximum pour 5 ml d'huile végétale.
- Soit en diffusion : par inhalation sèche ou humide, (à raison de 30 gouttes maximum/jour en diffusion par périodes de 15 à 20 minutes). La diffusion humide peut se réaliser en mettant 2 à 5 gouttes dans de l'eau frémissante à 90 degrés (respirer au-dessus d'un inhalateur ou d'un bol en fermant les yeux) ou dans un diffuseur d'huiles essentielles par séquences de 15 à 30 minutes de diffusion jusqu'à trois fois par jour. La diffusion sèche se réalise en déposant 1 à 2 gouttes sur un support tel qu'un mouchoir ou un stick à inhaler, que l'on peut respirer dans la journée.
- Soit en bain aromatique : Dans ce cas on ne les utilise jamais pures, mais diluées dans une base neutre (sinon risque de brûlure car elles ne se dissolvent pas dans l'eau). A raison de 20 gouttes à diluer dans une base neutre deux fois par semaine pour un traitement de fond ou une

fois par jour pour les affections aiguës (5 jours de suite maximum), dans un bain de 36 à 40°C pendant 5 à 20 minutes.

Les huiles essentielles sont contre-indiquées chez la femme enceinte, ou allaitante, chez les asthmatiques, les épileptiques et les bébés. La voie orale est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans, et la diffusion se fera en dehors de leur présence.

Toutes les huiles essentielles sont à utiliser avec précaution chez les sujets allergiques. Chez les patients ayant un terrain allergique procéder à un test de tolérance en déposant 1 à 2 gouttes d'HE dans le pli du coude, attendre 20 minutes et vérifier l'absence de réaction allergique. Si aucune réaction locale (type rougeur, démangeaison) n'est observée, l'utilisation de l'HE sur une zone plus étendue est envisageable.

Il ne faut jamais appliquer d'huile essentielle pure sur les yeux, les muqueuses (auriculaires, nasales et ano-génitales). Si accidentellement cela se produisait, ne jamais rincer avec de l'eau (les huiles essentielles ne sont pas solubles dans l'eau), mais avec une huile végétale.

Les bains aromatiques sont contre-indiqués en cas de maladie de la peau, de plaies ouvertes, d'insuffisance cardiaque, ou de troubles circulatoires importants (COLLIN & BLANC, 2015).

Attention, certaines huiles essentielles sont photo-sensibilisantes (Bergamote, citron, pamplemousse, mandarine et autres agrumes). Il ne faut pas s'exposer au soleil après utilisation de ces HE dans les 3 à 4 heures suivant leur utilisation.

Il convient de bien se laver les mains après toute application cutanée d'HE (COUIC MARINIER F., 2015).

3.2.3.3.2 Les huiles essentielles utilisées contre le stress

Nous allons détailler les principales HE recommandées pour lutter contre le stress :

- La lavande officinale

L'huile essentielle de *Lavandula officinalis* (lavande vraie ou lavande officinale ou lavande fine), extraite des sommités fleuries de lavande, est bien tolérée et très peu toxique. Elle possède des propriétés relaxantes, anxiolytiques, apaisantes, antidépressives, sédatives, spasmolytique, décontracturantes, tonicardiaques, hypotensive, antalgique, cicatrisante, anti-infectieuse, et

antiparasitaire. Elle est utilisée en cas de stress, troubles nerveux ou d'insomnies chez des individus agités, anxieux, en particulier en cas d'anxiété d'appréhension. Elle diminue le temps d'endormissement et augmente la durée du sommeil réparateur (MILLET. F, 2015).

L'HE de lavande contient du linalol. Une étude réalisée en 2010 sur 77 patients a permis de démontrer que l'HE de lavande officinale par voie orale est aussi efficace qu'une benzodiazépine (le lorazepam) pour la gestion de l'anxiété, mais qu'elle comporte moins d'effets indésirables. En effet, le linalol se fixe sur les mêmes récepteurs que les benzodiazépines (WOELK & SCHLAFKE, 2010) et favorise un sommeil naturel et réparateur (HOLSTAIN, 2015).

Elle a l'avantage de pouvoir être utilisée chez l'enfant et nourrissons de plus de 3 mois, ainsi que chez les femmes enceintes.

L'HE de lavande s'utilise en diffusion à raison de 3 gouttes dans un diffuseur pendant quinze minutes au coucher, ou 2 gouttes en massage diluée à une huile végétale appliquée sur les poignets, le plexus solaire, la nuque ou la plante des pieds, ou en bains 10 gouttes mélangées à une base neutre. Elle peut également être utilisée en bain aromatique : à raison de 10 à 20 gouttes diluées dans une base neutre (COLLIN & BLANC, 2015).

Par voie orale (réservée à l'adulte) : 2 gouttes sur un support, à renouveler jusqu'à trois fois par jour, 5 à 6 gouttes maximum par jour (MILLET. F, 2015).

- Camomille romaine

L'huile essentielle de *Chamaemelum nobile*, extraite des fleurs de camomille, est un calmant puissant du système nerveux central. Elle possède des propriétés antispasmodiques, calmantes, relaxantes, sédatives, antalgiques, antiprurigineuses et anti-inflammatoires. Elle contient du carvone aux propriétés calmantes. Elle est utilisée chez les individus stressés, anxieux, ou insomniaques, contre les cauchemars, après un stress émotionnel, mais également contre les allergies, eczéma, et problèmes de digestion (HOLSTAIN, 2015); (MILLET. F, 2015).

L'HE de camomille romaine s'utilise par voie cutanée diluée en massage à raison de 1 à 2 gouttes sur les faces interne des poignets, ou par voie orale à raison de 2 gouttes sur un support, à renouveler jusqu'à trois fois par jour. Cette HE peut s'utiliser en diffusion atmosphérique ou en inhalation sèche (par exemple 1 à 2 gouttes sur un mouchoir ou sur un oreiller le soir au coucher), en bain diluée à une base neutre, ou par voie orale chez l'adulte à raison de 2 gouttes sur un support.

La voie orale est possible mais réservée à l'adulte par précaution d'emploi sur une période maximale de 3 à 10 jours (MILLET. F, 2015). Les autres voies (respiratoire, cutané, bain) sont possible chez l'enfant (HOLSTAINÉ, 2015).

- Le basilic

L'huile essentielle d'*Ocimum basilicum linalol*, extraite des feuilles de basilic français, est utilisée pour son activité régulatrice du système nerveux sympathique. Cette huile essentielle antispasmodique, calmante, relaxante, inductrice de sommeil, anti-inflammatoire et anti-infectieuse est utilisée chez les personnes stressées, fatiguées, anxieuses, ou présentant des difficultés de concentration. Elle contient de l'eugénol et du linalol qui possède des propriétés calmantes et antispasmodiques (MILLET. F, 2015).

Posologie : Réservée à l'adulte, à raison de 1 goutte par voie orale (sur un comprimé neutre, un sucre ou à diluer dans une huile végétale) une demie heure avant le coucher. Plus 2 gouttes à masser sur le plexus solaire ou les poignets au coucher.

Cette HE est contre indiquée chez les femmes enceintes, allaitantes et chez les enfants.

- La mandarine

L'huile essentielle de *Citrus reticulata*, extraite du zeste du fruit de la mandarine, est un calmant du système nerveux sympathique, et possède une activité hypnotique, anxiolytique et antispasmodique. L'HE de mandarine contient du limonène et des composés azotés aux propriétés anxiolytiques. Elle est utilisée chez les individus stressés avec palpitations cardiaque, tremblements, sudation, angoisse, troubles digestifs. L'HE de mandarine améliore la qualité du sommeil. Elle est très utilisée chez l'enfant pour favoriser l'endormissement (DUBOIS & ELBAZ, 2013); (MILLET. F, 2015).

L'HE de mandarine, s'utilise en diffusion à raison de 3 gouttes dans un diffuseur cinq à quinze minutes au coucher ou en massage mélangée à une huile végétale appliquée sur le plexus solaire ou face interne des poignets. Elle s'utilise également par voie orale : 2 gouttes sur un support à renouveler jusqu'à trois fois par jour (Maximum 8 gouttes par jour chez l'adulte ; maximum 3 gouttes/ jour chez l'enfant).

HE photo-sensibilisante, il ne faut pas s'exposer dans les quatre heures suivant son application cutanée.

- L'orange douce

L'huile essentielle *Citrus sinensis*, extraite du zeste du fruit, est une huile aux propriétés sédatives, calmantes, antidépressives, cholagogues, détoxifiantes hépatique, bactéricides, antifongiques, antivirales. Elle contient du limonène qui possède des propriétés anxiolytiques. Elle équilibre le système nerveux sympathique, et possède une activité hypnotique. Elle est utilisée chez les individus stressés, nerveux et insomniaques.

Les propriétés calmantes de l'HE d'orange douce ont été scientifiquement démontrées : chez le rat, et chez l'Homme, un effet anxiolytique est observé après usage d'HE d'orange (FATURI & LEITE, 2010); (LEHRNER & MARWINSKI, 2005).

Elle peut être utilisée chez les nourrissons de plus de 3 mois, ainsi que chez les femmes enceintes.

A utiliser en diffusion à raison de 5 gouttes dans un diffuseur 5 minutes au coucher, ou par voie orale 2 gouttes d'huile essentielle sur un sucre ou un support, à renouveler jusqu'à trois fois par jour chez l'adulte ; et 1 goutte trois fois par jour sur un sucre chez l'enfant de plus de 6 ans.

HE photo-sensibilisante, il ne faut pas s'exposer dans les quatre heures suivant une application cutanée.

- Le citron

L'huile essentielle *Citrus limonum L.*, extraite du zeste du fruit, est une huile aux propriétés anti-stress, antidépressive, sédative, antispasmodique, bactéricide, antifongique, cholagogue, hépatoprotectrice, détoxifiante hépatique. L'HE de citron contient du limonène, anxiolytique, qui améliore l'humeur et la créativité (MILLET. F, 2015).

Une étude réalisée en 2006 démontre les propriétés antistress et antidépressives de l'HE de citron. L'HE de citron réduit le stress par une probable modulation des réponses GABAergique, adrénergique, sérotoninergique, dopaminergique (KOMIYA et al., 2006).

L'HE de citron, s'utilise en diffusion à raison de 5 gouttes dans un diffuseur 5 minutes au coucher. Elle s'utilise également en inhalation sèche, ou par voie orale à raison de 1 à 2 gouttes trois fois par jour chez l'adulte ; et maximum 1 goutte trois fois par jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

HE photo-sensibilisante, il ne faut pas s'exposer dans les quatre heures suivant une application cutanée.

- Petit grain bigaradier

L'huile essentielle *Citrus aurantium var. amara* extraite des feuilles de l'oranger amer, ou bigaradier, est une huile essentielle anti-inflammatoire, antispasmodique et sédatrice. Elle contient du limonène qui possède des propriétés anxiolytiques Elle est utilisée chez les individus stressés, anxieux, et insomniaques (DUBOIS & ELBAZ, 2013).

L'HE de petit grain bigaradier s'utilise en diffusion atmosphérique à raison de 5 gouttes dans un diffuseur 5 minutes au coucher, ou en massage à raison de 2 à 3 gouttes sur le plexus solaire ou les poignets ou à diluer dans un lait pour le corps. Elle s'utilise également par voie orale 1 à 2 gouttes d'HE sur un sucre ou un support neutre jusqu'à trois fois par jour chez l'adulte, et maximum 1 goutte d'HE sur un support trois fois par jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

HE photo-sensibilisante, il ne faut pas s'exposer dans les quatre heures suivant une application cutanée.

- Le laurier noble

L'huile essentielle de *Laurus nobilis*, extraite des feuilles de laurier, est une HE régulatrice du système nerveux sympathique et parasympathique, calmante, anxiolytique, antispasmodique, antalgique, anti-infectieuse et anti-inflammatoire (BRIOT, 2016). L'action anxiolytique est liée à la présence des esters, des éthers, et du linalol qui possède des propriétés sédatives (JOLLOIS et al., 2001); (FESTY, 2015). Cette HE est utilisé en cas de stress, ou appréhension avant des examens. Les études sur l'HE de laurier laissent envisager de possibles pistes thérapeutiques comme l'utilisation chez le diabétique pour améliorer les profils glycémiques et lipidiques des patients (KHAN et al., 2009), ou encore chez les patients atteints de cancers pour l'action cytotoxique de l'HE de laurier sur certaines cellules cancéreuses (SAAB et al., 2012); (AFIFI & AL-KALALDEH, 2010); (BRIOT, 2016).

L'HE de laurier noble s'utilise par voie cutanée diluée car irritante. Elle peut également être utilisée en inhalation sèche sur un mouchoir ou sur un stick à inhaler.

HE de Laurier est réservée à l'adulte. Elle est allergisante et irritante si on l'utilise pure (COLLIN & BLANC, 2015).

- Marjolaine à coquille

L'huile essentielle d'*Origanum majorana L.*, extraite des sommités fleuries de la marjolaine, possède des propriétés antistress, calmante, anxiolytique, et spasmolytique (réduit les spasmes) neurotoniques, antivirales, antifongiques. Elle est utilisée chez les personnes stressées, anxieuses, présentant des troubles du sommeil, des troubles digestifs, des troubles du rythme cardiaque liés au stress, ainsi que pour lutter contre la boulimie et la spasmophilie.

L'HE de marjolaine à coquille s'utilise soit par voie cutanée diluée, soit en diffusion atmosphérique ou en diffusion sèche.

La voie orale est réservée à l'adulte, à raison de 1 goutte trois fois par jour sur une période maximale de 7 jours (MILLET. F, 2015); (HOLSTAINÉ, 2015).

- Verveine exotique

La Verveine exotique, *Listea cubeba persoon*, est un petit arbre tropical originaire de Chine, ou d'Indonésie. Ses petits fruits ressemblent à ceux du Poivre. Ses feuilles et fleurs dégagent une odeur citronnée. L'HE de verveine exotique extraite des baies de litsée citronnée est une HE calmante et spasmolytique. Elle est utilisée chez les personnes stressées, présentant des troubles digestifs. L'action calmante est due à la présence de citrals et d'esters monoterpéniques, l'action spasmolytique due aux citrals.

L'HE de verveine exotique s'utilise soit par voie cutanée, ou en diffusion sèche mélangée à d'autres HE, ou en inhalation sèche à raison de 1 à 2 gouttes trois fois par jour.

L'HE de verveine exotique étant dermocaustique pure elle s'utilise diluée à une huile végétale en usage cutané. De plus, il ne faut jamais la diffuser seule en diffusion atmosphérique car elle est irritante pour la peau et les voies respiratoires (MILLET. F, 2015).

- Verveine citronnée

La verveine citronnée, *Lippia citriodora* ou verveine odorante, est un arbuste à tige ligneuse de la famille des Verbénacées. L'HE extraite des feuilles de verveine citronnée, est une HE sédative, anxiolytique, spasmolytique, tonique, anti-inflammatoire, et anti-infectieuse. Elle est utilisée chez des individus anxieux, ou stressés, insomniaques, présentant des troubles digestifs.

L'HE de verveine citronnée s'utilise soit par voie cutanée diluée, soit en diffusion atmosphérique mélangée à d'autres HE, ou en inhalation sèche à raison de 1 à 2 gouttes trois fois par jour.

L'HE de verveine citronnée étant dermocaustique pure elle s'utilise diluée à une huile végétale en usage cutané. Par ailleurs, il ne faut jamais la diffuser seule en diffusion atmosphérique car elle est irritante pour la peau et les voies respiratoires (MILLET. F, 2015).

- Ylang-Ylang

L'huile essentielle de *Cananga odorata* extraite des fleurs d'un arbre tropical d'ylang ylang, est une HE spasmolytique, relaxante, anti-inflammatoire, antiparasitaire, anti-infectieuse, hypotensive et qui facilite l'endormissement et permet une meilleure gestion du stress. Elle contient du linalol, acétate et salicylate de benzyle, benzoate, carbures monoterpéniques et sesquiterpéniques. Elle fait chuter les rythmes cardiaque, respiratoire, la tension artérielle, et la température cutanée (COLLIN & BLANC, 2015). Elle est utilisée chez les personnes stressées, anxieuses, présentant des troubles du sommeil ou des troubles du rythme cardiaques liés au stress.

L'HE d'ylang ylang s'utilise soit par voie cutanée diluée, soit en diffusion atmosphérique ou en inhalation sèche à raison de 1 à 2 gouttes trois fois par jour (MILLET. F, 2015).

Il est préférable de ne pas la diffuser seule en diffusion atmosphérique. En effet on l'utilise en mélange en diffusion pour modérer la note olfactive qui peut être entêtante si elle est utilisée seule.

Tableau IX : Tableau récapitulatif : Quelles HE utiliser dans le stress selon les symptômes ?

Troubles cliniques	Huile essentielle
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Anxiolytiques</u>
Immunosuppression	HE Laurier (adultes) (+++ chez diabétiques et patients atteints de cancers)
Spasmophilie	HE Marjolaine à coquille (adultes)
Anxiété avec appréhension	HE Marjolaine à coquille (adultes) HE Lavande dès 3 mois
Peurs	HE Camomille romaine (VO ≥15 ans) HE Orange douce ≥ 3 mois
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Antispasmodiques</u>
Troubles digestifs, nausées, ballonnements, spasmes	HE Marjolaine à coquille (adultes) HE Verveine exotique ou HE Verveine citronnée HE Menthe poivrée ≥ 7 ans HE Camomille romaine (VO ≥15 ans) HE Citron / HE Mandarine ≥ 3 mois HE Petit grain bigarade
Palpitations cardiaques, et sensations d'oppression	HE Mandarine ≥ 3 mois HE Marjolaine à coquille (adultes)
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Sedatives</u>
Difficultés d'endormissement, et troubles du sommeil	HE Lavande officinale ≥ 3 mois HE Mandarine/ HE Citron /HE Orange douce ≥ 3 mois HE YlangYlang ≥ 3 mois HE Camomille romaine (VO ≥15 ans) HE Basilics ≥ 15 ans
Cauchemars	HE Camomille romaine (VO ≥15 ans)

3.2.3.4 Homéopathie

3.2.3.4.1 Définitions

L'homéopathie, du grec « *homeo* » : semblable, et « *pathos* » : souffrance, repose sur le principe de similitude, qui peut s'énoncer de la façon suivante : « Toute substance pharmacologique active, capable de provoquer à dose pondérale chez l'individu sain des symptômes semblables, peut guérir les mêmes symptômes chez l'individu malade, à condition d'être employée à dose faible, dites infinitésimales » (HAHNEMAN ; 1976). Cette observation, formulée par Hahnemann en 1776, avait déjà été pressentie au Vème siècle av. J.C. par Hippocrate lorsqu'il disait : « Les semblables sont guéris par les semblables. » (HIPPOCRATE).

Hahnemann, s'apercevant qu'il obtient des aggravations souvent passagères au début de ses traitements, il diminue la quantité de substance médicamenteuse donnée aux malades : c'est l'origine des dilutions successives. Il se rend compte alors que ces dilutions, loin de diminuer l'efficacité thérapeutique, la renforcent sous réserve d'une agitation vigoureuse entre chaque dilution, ce qu'il appelle « dynamisation » (BOIRON, 1999.).

Hahnemann a défini deux sortes de dilutions :

- Une dilution au centième (CH) : On prend une partie de teinture mère (TM) pour la diluer dans 99 parties de solvant hydro-alcoolique. Cette préparation est ensuite dynamisée, c'est-à-dire agitée énergiquement. On obtient ainsi la 1CH. Pour obtenir la 2CH, on prend alors une partie de 1CH que l'on dilue dans 99 parties de solvant.
- Une dilution au dixième (DH) : On prend une partie de TM que l'on dilue dans 9 parties de solvant hydro-alcoolique. On obtient ainsi la 1DH après dynamisation. On en prélève une partie pour la diluer à nouveau dans 9 parties de solvant pour obtenir la 2DH.

Après avoir défini et codifié l'homéopathie dans les dernières années du XVIIIe siècle, Hahnemann constate par sa pratique qu'il obtient de très bons résultats dans la pathologie aigüe. Mais dans le même temps, il se rend compte que s'il applique la méthode qu'il a préconisée à un malade chronique, c'est-à-dire s'il donne au patient le ou les médicaments dont les signes pathogéniques correspondent aux symptômes présentés ou ressentis au moment de la consultation, il obtient des résultats beaucoup moins évidents. Il s'intéresse alors à trois maladies chroniques de l'époque, et il réajuste sa méthode pour les pathologies chroniques. Ainsi, le médecin homéopathe ne doit pas seulement s'intéresser aux symptômes présents à l'instant T, mais aussi à toute la symptomatologie antérieure à la consultation, à toute la symptomatologie évolutive de la maladie dans le temps et dans l'espace. L'homéopathie

s'intéresse au malade dans sa globalité, c'est-à-dire prend en compte le terrain et les pathologies chroniques (JOUANNY et al., 2010).

Il existe différentes formes galéniques en homéopathie : tels que les tubes granules, les doses, les solutions buvables, les sirops, les ampoules, les pommades, les suppositoires....

On distingue les basses et les hautes dilutions. Les hautes dilutions homéopathiques (de 15 CH à 30 CH) sont réservées aux dysfonctionnements émotionnels, comportementaux ou psychologiques. Elles régulent le terrain du patient. Elles agissent en profondeur, leur action est durable. Ainsi, elles ne doivent pas être renouvelées trop souvent. Celles-ci sont utilisées en cas de pathologies chroniques ou psychiques. Les moyennes dilutions (de 5CH à 9CH) sont utilisées pour prendre en charge les troubles liés à la fonction d'un organe, au niveau régional et au-delà. On les réserve plutôt aux troubles fonctionnels. Les basses dilutions homéopathiques (de 1CH à 4 CH) sont adaptées aux problèmes lésionnels, c'est à dire lié à l'atteinte anatomique d'un organe. On les utilise plutôt en cas de troubles localisés et aigus.

Un contemporain d'Hahnemann, le russe Simeon Nicolaïevich von Korsakov, met au point une autre technique de dilution, dite « korsakovienne » ou « préparation à flacon unique » symbolisée par un K. Dans sa technique, il met l'accent sur la dynamisation plutôt que sur la dilution. Ainsi, après la première dilution, la solution est dynamisée 100 fois (1K) avant d'être entièrement jetée. Le même flacon est ensuite rempli de nouveau de solvants et dynamisé 100 fois (2K) et ainsi de suite pour les autres dilutions. Contrairement à Hahneman qui utilise des flacons multiples, on utilise toujours le même flacon avec cette méthode. Les traces de la dilution précédente assurent la continuité du processus. On parle alors du nombre de dynamisations et non du nombre de dilution.

L'administration par voie orale des formes homéopathiques s'effectue de préférence à distance des repas, afin que les arômes forts tels que la menthe, ou le café ne viennent pas gêner son action. En effet ces derniers provoquent une vasoconstriction des capillaires sanguins de la langue, ce qui induit un moindre passage des principes actifs diminuant l'efficacité.

L'homéopathie est bien tolérée et ne présente aucun effets secondaires (SETBON, 2010). Il n'y a pas de contre-indication pour les patients diabétiques car la quantité de sucre est trop faible pour avoir un impact sur la glycémie.

Depuis le premier janvier 2021, l'homéopathie n'est plus remboursée par la sécurité sociale. En effet, le 28 juin 2019, la HAS a publié un avis préconisant le déremboursement de

l'homéopathie : les preuves de son efficacité n'étant pas suffisantes pour justifier une prise en charge par l'Assurance maladie. L'ex-ministre de la Santé a donc validé un déremboursement progressif de l'homéopathie. Ainsi à partir du 1^{er} janvier 2020, un déremboursement progressif a été mis en place : le remboursement des remèdes homéopathiques est passé d'un taux de 30 à 15 pourcent au premier janvier 2020 puis totalement supprimé au premier janvier 2021.

3.2.3.4.2 Les souches homéopathiques utilisées dans le stress

Différentes souches homéopathiques peuvent être utilisées dans le stress notamment *Aconitum napellus*, obtenue à partir d'une plante toxique : l'aconit. Cette souche est utilisée en cas de peur ou d'anxiété intense, avec palpitations, aggravée le soir vers minuit. Le profil type est un sujet gai, sanguin, inquiet, nerveux, ou angoissé. On l'utilise en dilution de 9 CH, 15 CH ou 30 CH une à plusieurs fois par jour ; avec l'amélioration on pourra réduire la fréquence des prises jusqu'à une fois par semaine (PACAUD, 1991).

D'autre part, *Arsenicum album* est utilisée en cas d'anxiété chez des sujets de type perfectionnistes, agités, à tendance frileuse. Elle est également utilisée dans les situations de deuil (SETBON, 2010). A utiliser en 9 CH.

Ensuite, *Cyclamen europaeum*, souche obtenue à partir du cyclamen, est utilisée en cas d'anxiété entretenue par des scrupules, ou un perfectionnisme chez des sujets sensibles, méticuleux, alternant des périodes d'agitation et de prostration, et pouvant s'accompagner de vertiges et de migraines. On l'utilise en dilution de 9 CH, 15 CH ou 30 CH une à plusieurs fois par jour, avec l'amélioration on pourra réduire la fréquence des prises jusqu'à une fois par semaine (JOUANNY et al., 2010); (PACAUD, 1991).

Ensuite, *Gelsemium sempervirens*, obtenue à partir de la racine de jasmin jaune, est utilisée en cas de stress se manifestant par des tremblements, des migraines, des parésies, une inhibition fonctionnelle, de la peur et du trac avec anticipation chez des sujet de type émotifs ou peureux. Utiliser 3 à 5 granules de 15 CH ou 9 CH trois fois par jour ou bien une dose de 30 CH la veille puis 3 à 5 granules en 7 CH dans l'heure avant la situation stressante (PACAUD, 1991).

D'autre part, *Ignatia amara*, obtenue à partir de la fève de saint Ignace, un arbuste des Phillipines. Cette souche est utilisée en cas de stress accompagné d'une humeur changeante, d'un comportement paradoxal, d'émotions fortes, et de spasmes, de boule dans la gorge, aggravé par la contrariété, et amélioré par la distraction. Cette souche est conseillée chez les sujets de type émotifs, hypersensibles, tristes ou mélancoliques, déprimés, angoissés, ou

coléreux. On peut l'utiliser en association avec *Gelsemium sempervirens*, 3 à 5 granules en 15 CH, 9 CH ou 7 CH deux à trois fois par jour (PACAUD, 1991); (JOUANNY et al., 2010).

Ensuite, *Moschus*, obtenue à partir du musc, est recommandée en cas d'expression émotionnelle exagérée, de théâtralisme, accompagnés de signes de constriction, d'une dyspnée, et de météorisme. On l'utilise en dilutions de 9 CH, 15 CH ou 30 CH une à plusieurs fois par jour. En cas d'amélioration on pourra réduire la fréquence des prises jusqu'à une fois par semaine (JOUANNY et al., 2010).

Ensuite, *Staphysagria* obtenue à partir de la staphisaire du bassin méditerranéen, est utilisée en cas de stress ou de manifestations psychosomatiques avec des colères, des contrariétés, de la frustration ou du refoulement. Cette souche est conseillée chez les sujets hypersensibles, irritables, coléreux, renfermés, ou mélancoliques (SETBON, 2010). On utilise 3 à 5 granules en 15CH ou 9 CH deux à trois fois par jour. On peut l'associer à *Gelsemium sempervirens* et à *Ignatia amara* (PACAUD, 1991).

Ensuite, *Nux vomica*, obtenue à partir de la noix vomique, graine du fruit du vomiquier d'Afrique est utilisée en cas de stress associé à une compensation par des excès (alcool, tabac, nourriture,...) et troubles digestifs. C'est également un remède hépatique. *Nux vomica* est conseillé chez les sujets coléreux, impatientes, pressés, irritables, susceptibles, et gourmands. On utilise 3 à 5 granules en 15 CH ou 9 CH avant et après les repas (PACAUD, 1991).

Ensuite, *Valeriana*, obtenue à partir de la valériane. Cette souche est conseillée chez les sujets à sensibilité malade ayant l'impression constante d'être entourés de danger. Utiliser 3 à 5 granules en 5 CH avant repas du soir si stress avec troubles du sommeil associés (PACAUD, 1991).

Enfin, *Passiflora* obtenue à partir de la passiflore (déjà détaillée précédemment) peut être utilisée en dilution de 3 à 9 CH, à raison de 3 granules avant repas du soir si troubles du sommeil associés (PACAUD, 1991); (QUEMOUN, 2015).

Le tableau X, ci-après, résume les souches homéopathiques vers lesquelles s'orienter en fonction des symptômes de stress observés

Tableau X Tableau récapitulatif : Quelles souches homéopathiques selon les symptômes ?

Troubles cliniques	Souches homéopathiques
Troubles du sommeil	<i>Valeriana 5CH ; Passiflora 3CH</i>
Troubles digestifs	<i>Nux vomica 15CH</i>
Troubles cardiaques, sensation d'oppression thoracique, palpitations	<i>Aconitum napellus 15CH</i>
Vertiges ; migraines	<i>Cyclamen europeae 15CH ; Gelsemium sempervirens 15CH</i>
Humeur changeante	<i>Ignatia amara 15CH</i>
Théâtralisme	<i>Moschus 15CH</i>
Colère	<i>Staphysagria 15CH</i>
Peur	<i>Gelsemium sempervirens 15CH</i>
Deuil	<i>Arsenicum album 9CH</i>

Ces traitements homéopathiques, phytothérapeutiques, ou aromathérapeutiques peuvent être associés aux traitements chroniques. Ils présentent l'avantage de posséder moins d'effets secondaires que les anxiolytiques ou antidépresseurs. Prudence toutefois avec l'association des HE et homéopathie, car utilisées au même moment, les HE très fortement dosées en principes actifs aromatiques suppriment l'action de l'homéopathie. Associer les deux thérapies reste possible si on observe un délai de 2 heures entre la prise du traitement aromathérapeutique et homéopathique (QUEMOUN, 2015).

3.2.3.5 Nutrithérapie, Compléments alimentaires

La nutrithérapie est une manière d'optimiser les fonctions de l'organisme, de prévenir, et de traiter les pathologies par des techniques de changement de comportement alimentaire, mais aussi par une correction des déficits nutritionnels, grâce à l'utilisation pharmacologique des compléments alimentaires, vitamines, sels minéraux, phyto-nutriments et oligoéléments (HOLSTAINÉ, 2015).

Les sels minéraux et les oligoéléments appartiennent à la même famille de nutriments. Les premiers sont présents en quantités assez élevées dans l'organisme. Les seconds sont retrouvés en quantités limitées voire à l'état de traces. Les oligoéléments existent sous plusieurs formes : ampoules (oligosol®, granions®), gouttes ou comprimés (oligophytum®, oligostim®, suboligol®). Ils peuvent être pris seuls ou associés. Le liquide ou le comprimé doit être déposé directement sous la langue pendant 3 minutes ou versé sur un sucre. Il faut toujours les prendre à distance des repas. L'idéal est une prise le matin à jeun (HEEV, 2018).

Je vais vous détailler, ci-après les principaux compléments alimentaires utilisés pour lutter contre le stress :

- Premièrement, le Magnésium :

Le magnésium (Mg) est le second cation intracellulaire (après le potassium). C'est l'oligoélément principal du stress. Dès la fin du XIX^e siècle, des études ont montré que le magnésium réduisait l'hyperexcitabilité neuromusculaire. Quelques années plus tard, les études de Hans Georg Classen, ont démontré l'effet aggravateur d'un déficit en magnésium dans les phénomènes de stress, et *a contrario*, l'effet protecteur d'une supplémentation en magnésium. Il est nécessaire au stockage de l'adrénaline et de la noradrénaline et au maintien de l'équilibre nerveux. Il est libéré à chaque déstockage de l'adrénaline et éliminé dans les urines (COLLIN & BLANC, 2015). Le stress entraîne un déficit en magnésium qui en retour augmente la sensibilité au stress. Plus le stress devient chronique, plus le déficit en Mg se fait important, et plus la vulnérabilité au stress de notre organisme est augmentée (HOLSTAINÉ, 2015). Il s'agit d'un cercle vicieux (cf. figure 20 ci-après).

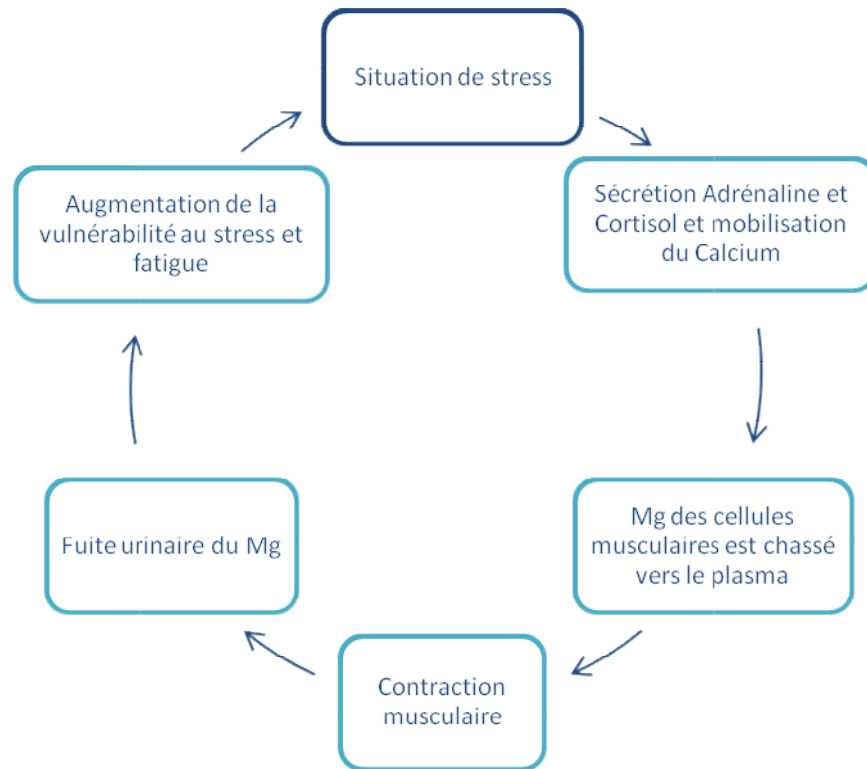


Figure 20 Schéma du cercle vicieux du stress d'après (BROUSSARD, 2013)

Le déficit en Mg est également responsable de fatigue, de tensions musculaires, troubles cardiovasculaires, digestifs...

L'apport nutritionnel conseillé (ANC) en magnésium est de 6 mg/Kg/J pour un adulte (soit environ 400 mg/J). On en retrouve dans l'alimentation : dans les légumes verts (haricot blancs, épinards, artichaut), les légumes et fruits secs (amandes, noix, noisettes), les céréales complètes, le cacao et le chocolat noir, les fruits de mer, ainsi que dans certaines eaux minérales (VASSON, 2015).

En cas de déficit important, on commence par des fortes doses de 600 mg de magnésium par jour, à fractionner matin, midi et soir pour recharger l'organisme et être rapidement efficace et donc corriger les différents troubles qui existent. Les fortes doses sont à fractionner en raison de l'absorption très limitée du magnésium. Cette période d'attaque peut durer de 1 à 6 mois selon les patients, l'intensité de leurs symptômes et leur tolérance. Les besoins en magnésium sont proportionnels au niveau de stress perçu. Puis on pourra diminuer progressivement les posologies jusqu'à la dose minimale efficace (ROTH, 2014).

Il existe différents sels de magnésium que l'on retrouve dans les compléments alimentaires. Ils varient en fonction de leur biodisponibilité et par leur tolérance digestive. Il faut privilégier des sels de magnésium de troisième génération, que sont le glycérophosphate de magnésium ou

bisglycinate de magnésium. Ceux-ci ne sont pas laxatifs comme la plupart et sont mieux tolérés. Le magnésium doit être de préférence associé à de la vitamine B6 et à un acide aminé, la taurine. En effet, l'association avec la vitamine B6 améliore l'assimilation du magnésium. Pour agir efficacement, il faut éviter les pertes en magnésium : la taurine joue ce rôle, potentialisé par les acides gras oméga 3 et les antioxydants (ROTH, 2014).

Une eau riche en magnésium (plus de 80 mg/L) est également fortement conseillée. Ainsi qu'une alimentation riche en magnésium.

Par précaution d'emploi, il est préférable de décaler les prises de Mg de 2 à 3 heures des prises d'antibiotiques, en raison d'interactions entre le Mg et certains antibiotiques (tels que quinolones, tétracyclines et vancomycine). Il faut également décaler les prises de Mg, de celles du Fer et des biphosphonates car de fortes doses de Mg peuvent diminuer l'absorption de ceux-ci. On conseille d'éviter la prise simultanée de Mg et de fluor, en raison du risque de chélation entre ces deux molécules. Les fortes doses de Mg sont à limiter dans le temps en raison de troubles digestifs et effets laxatifs. Elles sont déconseillées en cas de diarrhées ou de pathologies inflammatoire du tube digestif. Ces derniers effets secondaires sont plus ou moins marqués pour certains sels de Mg (VASSON, 2015).

Les contre-indications au magnésium sont : l'insuffisance rénale, les infections urinaires (car risque de précipitation de cristaux urinaires), et la myasthénie.

Exemples de compléments alimentaire en magnésium : D-STRESS®; FORMAG®; MAGDYN®; MAGNE B6®; MAG2®; MAGNEVIEB6®; MAGNESPASMYL®; MEGAMAG®; SPASMAG®; UVIMAG®

- Deuxièmement, la vitamine B6, ou pyridoxine :

La vitamine B6 agit en cofacteur de nombreuses enzymes. La vitamine B6 intervient dans le métabolisme de l'ensemble des acides aminés et sert à fabriquer les neurotransmetteurs et hormones (notamment de la taurine, de la sérotonine, de la dopamine, de l'adrénaline et du GABA¹³), ainsi que des protéines (PILEJE, 2018).

La vitamine B6 contribue notamment au fonctionnement normal du système nerveux et du système immunitaire, aux fonctions psychologiques normales, à la diminution de la fatigue et de l'épuisement et à la régulation de l'activité hormonale (PILEJE, 2018).

¹³ GABA : Neurotransmetteur anti-stress sur le récepteur duquel agissent les anxiolytiques.

La vitamine B6 est essentielle à la synthèse normale de la cystéine, au métabolisme normal de l'homocystéine, au métabolisme énergétique normal, au métabolisme normal des protéines et du glycogène et à la formation normale des globules rouges (PILEJE, 2018).

L'efficacité de la vitamine B6 sur les troubles prémenstruels a été démontrée au cours d'une seule étude et demande à être précisée. Les études n'ont montré aucun effet sur l'immunité des personnes âgées ni sur les maladies cardiovasculaires. Elle est parfois prescrite contre la fatigue en association avec la vitamine B1 et l'arginine, mais son efficacité est discutée (VIDAL, 2014b).

Les sources alimentaires de vitamine B6 sont à la fois animales et végétales. Les sources animales sont principalement les abats tels que le foie de bœuf, de veau, de porc et de volaille, les viandes et les poissons; les sources végétales sont principalement les céréales, les fruits (autres que les agrumes) et les légumes amylicés (c'est-à-dire qui contiennent de l'amidon, notamment les pommes de terre par exemple), et les produits dérivés du soja (PILEJE, 2018) ; (HOLSTAIN, 2015).

On conseille une posologie de 50 mg par jour de vitamine B6 en comprimé. Les doses prescrites sont habituellement de 35 à 140 mg par jour (VIDAL, 2014b).

Une prise prolongée, pendant plusieurs mois, de fortes doses de vitamine B6 (plus de 500 mg par jour) peut provoquer: une perte de sensibilité au niveau des doigts et des orteils, une faiblesse musculaire et des troubles de la coordination des mouvements, des nausées, des vomissements et une baisse de l'appétit (VIDAL, 2014b).

- Troisièmement, la taurine :

La taurine est un acide aminé soufré, issu des sels biliaires, que le corps peut fabriquer à partir de la méthionine ou de la cystéine. Elle est indispensable à l'absorption des matières grasses par l'intestin et à la maturation du système nerveux. On la trouve en grande quantité dans le cerveau, la rétine et les muscles. Dans l'alimentation, on la retrouve en quantité intéressante dans les viandes, le lait et les produits laitiers, ainsi que dans les algues et les huîtres. Le lait maternel en contient et les laits destinés aux bébés sont enrichis en taurine, indispensable à leur développement (VIDAL, 2018).

Cet acide aminé possède des propriétés anti-oxydantes, et joue un rôle dans la stabilisation des membranes cellulaires. La taurine agit en synergie avec le Mg permettant une meilleure internalisation et maintien de ce dernier dans les cellules. On parle du « pouvoir magnéso-

fixateur » de la taurine. Elle permet de réduire un état de stress en association avec du magnésium, d'améliorer la mémoire et de réguler les prises alimentaires (HOLSTAINÉ, 2015).

Chez les animaux atteints de maladies cardiaques, la taurine semble renforcer les capacités du cœur, mais cet effet n'a pas été démontré de façon convaincante chez l'homme. De plus, la taurine n'a pas d'effet démontré sur l'hypertension artérielle. Par ailleurs, parce qu'elle agit directement sur les cellules du cerveau, la taurine est un stimulant, en particulier sur les cellules qui commandent les mouvements (VIDAL, 2018).

On conseille une posologie de 500 mg par jour pour une complémentation. La taurine se présente sous forme de poudre, de gélules ou de boissons, souvent en association avec de la caféine, des vitamines B et d'autres substances stimulantes.

Une consommation excessive de taurine peut avoir de graves conséquences, notamment chez les personnes qui souffrent d'épilepsie ou de troubles de la thyroïde. Elle pourrait en outre être à l'origine de troubles du métabolisme du calcium. En cas d'insuffisance cardiaque, la prise de taurine doit impérativement se faire sous contrôle médical. Par ailleurs, en raison d'une interaction avec le lithium et les médicaments antihypertenseurs, des précautions d'emplois sont nécessaires. De plus, elle est déconseillée en cas d'insuffisance rénale et de troubles maniaco-dépressifs (VIDAL, 2018).

- Ensuite le lithium :

Le lithium (Li) est un oligoélément issu des minéraux. Ce n'est pas un oligoélément présent naturellement dans l'organisme. C'est un régulateur de l'humeur et du sommeil. Il possède des propriétés tranquillisantes. Il est utilisé chez des patients présentant des tendances anxieuses, dépressives, des tendances insomniaques, ou ayant des difficultés d'adaptation (HOLSTAINÉ, 2015).

Notre principale source de lithium est l'eau de boisson, on en trouve également dans les poissons et les fruits de mer (GRANION, 2023a).

En oligothérapie, on recommande une posologie de 2 ampoules de 1mg le matin à jeun chez l'adulte pour lutter contre le stress. On peut prendre ces ampoules le soir après le dîner si des insomnies sont associées. Il est rarement utilisé en première intention pour diminuer le stress. Il peut être associé au Mg pour renforcer son action.

Son utilisation est déconseillée pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou HIV; contre-indiqué en cas de grossesse ou allaitement, et en dessous de 6 ans (VASSON, 2015). En effet, le lithium utilisé à forte dose dans le traitement de certains troubles nerveux peut provoquer des malformations chez l'enfant à naître. Le risque lié à l'utilisation de lithium sous forme d'oligo-éléments n'est pas connu; par mesure de prudence, son utilisation est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement. Enfin, il est contre indiqué en dessous de 6 ans (VIDAL, 2022).

- Ensuite le Zinc et le Cuivre

Le Zinc (Zn) et le cuivre (Cu) sont surconsommés par le stress. Ils sont utilisés en cas de stress avec asthénie physique et/ou psychique (CHEMOUNY, 2012).

Le zinc est le second oligoélément de notre organisme après le Fer. Il intervient dans la régulation de l'insuline, dans le fonctionnement du système immunitaire, dans le métabolisme des acides gras et la digestion des protéines. Un déficit en zinc augmente le risque infectieux et retarde la cicatrisation. On retrouve le Zn dans notre alimentation dans les huîtres, le foie, les œufs; la viande, le poisson, les légumineuses, les céréales complètes, les fruits secs (noix, amandes), les graines de courge, le sésame et les produits laitiers (BOURGEOIS, 2017).

Les compléments de zinc doivent être ingérés au moins deux heures avant ou après les compléments alimentaires contenant du fer, les antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, les traitements contre l'ostéoporose, et les médicaments destinés à neutraliser l'acidité de l'estomac. L'absorption du Zn est réduite par le café, le thé, l'alcool, les pesticides, le fer, le calcium. Par ailleurs, prendre des compléments de zinc sur une longue période expose à une baisse de l'immunité et à une carence en cuivre. La dose quotidienne maximale à ne pas dépasser est de 40 mg pour un adulte (VIDAL, 2016).

Le Cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel, anti-infectieux, anti-inflammatoire, antioxydant. Il est indiqué pour les atteintes inflammatoires et les pathologies chroniques (OLIGOMED, 2006). Le Cu contribue ainsi au métabolisme énergétique, au maintien du tissu conjonctif, au fonctionnement du système nerveux, à la pigmentation de la peau et des cheveux, au transport du fer dans le sang, au fonctionnement du système immunitaire, et à la protection contre les radicaux libres (VIDAL, 2014c).

Dans l'alimentation, le cuivre est présent dans les noix, les graines, le foie et les rognons, le son, le germe de blé, la levure de bière, les légumes secs, les fruits de mer et les crustacés.

Le cuivre se présente sous forme de comprimés, de gélules ou de solutions contenant divers sels tels que gluconate, sulfate ou oxyde. La dose de cuivre recommandée est de 1,5 à 3 mg par jour, en tenant compte de celui contenu dans les aliments (VIDAL, 2014c).

Par précaution d'emploi, il est réservé à l'adulte. Par ailleurs, les femmes enceintes, ou allaitantes, ainsi que les personnes souffrant de troubles du foie ou des reins ne devraient pas ingérer plus de 3 mg de cuivre par jour. À haute dose, le cuivre est un poison qui provoque des vomissements, des hémorragies, de la diarrhée et des problèmes de foie. Sa prise est contre-indiquée en cas de maladie de Wilson, une maladie génétique rare qui provoque l'accumulation du cuivre dans l'organisme (VIDAL, 2017b).

L'association Zn-Cu existe en ampoule (Zinc Cuivre oligosol[®]). Son administration est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

- Ensuite, le Cobalt

Le Cobalt (Co) est un oligoélément qui module la libération d'adrénaline. C'est l'atome central de la vitamine B12. Il régularise les systèmes sympathique et parasympathique. Il est vasodilatateur, hypotenseur, antispasmodique et hypoglycémiant. Il est recommandé dans les états migraineux et l'asthénie. Ce n'est pas un oligoélément présent naturellement dans l'organisme (GRANION, 2023b).

Le Cobalt se trouve dans presque tous les aliments, mais sous forme de composé inorganique dans les végétaux qui n'est donc pas absorbé, et présent exclusivement sous forme de vitamine B12 dans les produits d'origine animale (la viande, le foie de bœuf, le porc, le poisson, la viande de gibier, le saumon, les crevettes, les Saint-Jacques, les volailles et les œufs) (GRANION, 2023b).

On conseille une posologie de 3 prises par semaine de 1 à 3 ampoules de 59 µg (CHEMOUNY, 2012) par voie sublinguale. Les ampoules sont à prendre : de préférence le matin à jeun, éventuellement 15 minutes avant un repas ou le soir au coucher. Garder le contenu de l'ampoule 2 minutes sous la langue avant d'avaler. Par précaution d'emploi, il est réservé à l'adulte (VIDAL, 2020).

Par ailleurs, l'association Zinc-nickel-cobalt réduit les effets du stress et renforce l'immunité (zinc), elle est utilisée comme régulateur de la glycémie. Cette association est utilisée en cas d'asthénie, de boulimie et pour la gestion du stress chez les patients diabétiques. Le

chrome¹⁴ peut y être associé. On conseille de 4 à 7 doses de zinc - nickel-cobalt par semaine (CHEMOUNY, 2012).

- Ensuite le Manganèse

Le manganèse (Mn) est surconsommé par le stress tout comme le zinc et le cuivre. Cet oligoélément anti-oxydant joue un rôle dans le métabolisme des glucides, et les défenses immunitaires (OLIGOMED, 2006). Il est utilisé en cas de stress accompagné de troubles cardiaques (palpitations, douleurs thoraciques, HTA). Il peut être associé au Cobalt en cas de stress intense. On en trouve dans l'alimentation dans les haricots verts, les épinards, le riz, les graines de soja, les noix, l'ananas, les myrtilles, le thé, le gingembre, les céréales complètes, le son, les légumes verts en feuilles les œufs et les huîtres. Une complémentation est recommandée en période de stress à raison de 3 prises par semaine (CHEMOUNY, 2012).

Les compléments de manganèse se présentent sous forme de comprimés, de gélules ou de solutions buvables, contenant divers sels comme le gluconate, le sulfate ou l'ascorbate. Les apports conseillés sont de 2 à 5 mg par jour.

Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas ingérer plus de 5 mg de manganèse par jour. En outre, chez les personnes qui souffrent de problèmes de foie, le manganèse peut s'accumuler dans le cerveau et provoquer des symptômes similaires à ceux de la maladie de Parkinson.

- Ensuite, la Tyrosine

La tyrosine est un acide aminé précurseur des catécholamines. Lors d'un stress chronique, un apport exogène de tyrosine est indispensable, afin de recharger les réserves épuisées. La tyrosine augmente la capacité de créer de nouvelles synapses et la mémorisation qui s'avèrent diminuées lors de stress. En pratique, pour remonter les réserves en tyrosine : il faut réduire la consommation des acides aminés qui entrent en compétition avec elle pour le passage de la

¹⁴ Le chrome (Cr³⁺) joue un rôle clé dans l'équilibre glucidique. C'est un insulino-stabilisateur et un potentialisateur de l'insuline. Il favorise l'absorption intracellulaire du glucose et permet la régularisation de l'homéostasie glucidique. Il augmente le nombre de récepteurs à l'insuline, stimule la liaison de l'insuline à son récepteur, et favorise l'internalisation de l'insuline. Il permet une meilleure utilisation du glucose par les tissus. Le Chrome réduit l'appétit et fringales. Il intervient également dans le métabolisme lipidique (il favorise la diminution des concentrations de triglycérides (TG) et LDL-CT, et augmente la concentration de HDL-CT).(VASSON, 2015)
Posologie : 200 microgrammes/ jour en ampoules ou gélules afin d'améliorer l'homéostasie glucidique et lipidique.
Dose maximale conseillée : 250µg/J (CHEMOUNY, 2012)

barrière hémato-méningée, et consommer des glucides lents qui via l'insuline font entrer ces acides aminés compétiteurs dans les muscles (CURTAY J, 2016).

Les compléments alimentaires de tyrosine se prennent de préférence à jeun, afin d'augmenter la biodisponibilité et de réduire le risque de compétition avec les acides aminés (HOLSTAINÉ, 2015). On conseille en début de traitement une posologie de 300 mg de tyrosine à jeun, vingt minutes avant le petit déjeuner pendant quinze jours à un mois puis ponctuellement. Il est conseillé de l'associer à une prise de Magnésium.

La tyrosine est contre-indiquée en cas de grossesse, d'allaitement, de mélanome malin, d'hyperthyroïdie, de phéochromocytome, d'infarctus récent, de psychose maniacodépressive, ou la prise d'IMAO. De plus, son association est déconseillée en cas d'arythmie cardiaque (CURTAY J, 2016).

- Ensuite l'Arginine

L'arginine est un acide aminé non essentiel, c'est-à-dire qu'il est synthétisé par l'organisme lui-même. L'arginine favorise la sécrétion d'insuline, d'hormone de croissance, de prolactine, la synthèse de créatine musculaire, stimule la lipolyse et favorise la cicatrisation *via* le collagène.

Cet acide aminé se retrouve dans les protéines alimentaires. Il permet de préserver les fonctions immunitaires au cours d'un stress, et de réduire les infections que l'on peut retrouver chez un patient atteint de stress chronique (HOLSTAINÉ, 2015).

L'arginine, en tant que précurseur de la créatine, est un soutien énergétique, capable de restaurer des liaisons riches en énergie de l'ATP (adénosine triphosphate) pendant un effort intense mais aussi lors d'un stress.

Des apports augmentés en arginine ne sont pas souhaitables en cas de poussée d'herpès, de choc septique, de septicémie, ou de pyélonéphrite (CURTAY J, 2016).

- Enfin, le Tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire que l'organisme ne le synthétise pas. Cet acide aminé est le précurseur de la sérotonine. Il intervient dans les processus de stress et de sommeil. C'est un messager chimique qui permet la transmission neuronale.

On retrouve cet acide aminé dans l'alimentation dans les aliments riches en protéines : dans légumineuses, noix, pois chiches, graines de courges, soja, persil, produits laitiers, œufs, viande, volaille, poisson ...

On recommande une posologie de 5 grammes de tryptophane par jour, fractionnés en trois à quatre prises pendant un repas. La complémentation en tryptophane peut s'associer à de la vitamine B6.

Il possède des interactions avec certains antidépresseurs et le lithium. Son usage est déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes, enfin un suivi médical est recommandé chez le patient diabétique (MediRessources, 2017).

Voici des exemples de compléments alimentaire en tryptophane : Granion Tryptophane®; Neurobiane®, Seroxyl®.

3.2.4 Orientation des patients et prise en charge du stress par une approche pluridisciplinaire

Le pharmacien doit orienter vers une consultation médicale devant des troubles anxieux importants afin de permettre un diagnostic différentiel selon les symptômes (cardiologue, gastroentérologue,).

Dans un premier temps, le pharmacien peut orienter vers un soutien psychologique et un soutien social :

Certaines études ont montré qu'un haut niveau de support social améliore l'évolution clinique des cancers. Par exemple, dans le cancer du sein, le support social a été relié à une survie plus longue. Il semble également que le stress et les facteurs psychosociaux jouent un rôle clé dans les phénomènes en cascade qui aboutissent à la formation de métastases. Des études cliniques ont montré un lien entre un haut niveau de support social et une faible concentration de molécules angiogéniques («*Vascular Endothelial Growth Factor*» ou VEGF) qui jouent un rôle essentiel dans la néovascularisation des tumeurs, dans le cancer ovarien mais aussi dans le cancer colorectal. Le support social est aussi relié à un taux bas d'interleukine-6 (IL-6), un autre facteur pro-angiogénique (SCHEEN & SCANTAMBURLO, 2012).

Afin de faciliter le retour vers un certain équilibre, voire une qualité de vie, des programmes ont été mis en place par divers organismes, associations et/ ou institutions (DOUMONT & DECCACHE, 2010).

Ces programmes étaient un axe majeur du plan cancer 2009-2013. Par exemple, le Programme d'Accompagnement et de réhabilitation post-thérapeutique pour les femmes en rémission complète de leur Cancer du sein en stations Thermales (PACThe) dont l'objectif est "d'améliorer durablement la qualité de vie des femmes dans les suites immédiates de cancer du sein mises en rémission complète" et a plus long terme d'augmenter la survie sans maladie et sans cancer (prévention tertiaire) ; voit le jour en 2010. Il consiste à associer un accompagnement nutritionnel, des soins thermaux, une réadaptation à l'activité physique, et des groupes de paroles. Il a démontré un effet positif et durable sur l'amélioration de l'estime de soi, la qualité de vie, le sommeil et les troubles de l'humeur, la reprise d'une activité professionnelle et de l'activité physique, le contrôle pondéral (BIGNON, 2010).

D'autre part, destiné à être remis à tous les malades atteints de cancer dès le début de leur prise en charge, en relais immédiat du dispositif d'annonce, un programme personnalisé de soins (PPS) permet de formaliser la proposition de prise en charge thérapeutique. Il comprend un volet soin et un volet social. Le volet soin comprend un calendrier prévisionnel des soins et

des suivis (durées prévisibles d'hospitalisation, date et lieux des différentes phases de traitement, ainsi que les différents bilans prévus et leur fréquence) et des comptes-rendus (opérateur, anatomopathologie, examens complémentaires). Le volet social comporte les coordonnées de l'assistance sociale, ainsi que les informations relatives au bilan social réalisé au décours de l'annonce. Le PPS deviendra ainsi le support essentiel de la personnalisation du parcours de soins, portée par la mesure 18, mesure phare du Plan cancer 2009-2013 (Mesure 18 : "Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant") (INSTITUT NATIONAL DU CANCER, 2016); (MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE et al., 2009.)

Dans un second temps, le pharmacien peut participer et orienter ses patients vers l'éducation thérapeutique (ETP) :

« L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. La loi « Hôpital, patients, santé et territoires » a confié à la HAS une mission d'évaluation des programmes d'ETP. Plusieurs dispositifs développés par la HAS permettent d'améliorer la qualité de l'éducation thérapeutique » (HAS, 2014c) Son but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une pathologie chronique. En pratique, l'ETP comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial (psychologue et assistance sociale), conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie (mesures hygiéno-diététiques). Ceci a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie, leurs traitements, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur prise en charge, dans le but de maintenir et améliorer leur qualité de vie (HAS, 2008a, 2008b, 2007).

L'ETP fait partie intégrante, et de façon permanente de la prise en charge thérapeutique du patient. Elle est complémentaire et indissociable des traitements et des soins, et de la prévention des complications (HAS, 2007b).

Concrètement, l'ETP est un programme structuré, soumis à l'autorisation du directeur de l'ARS, coordonné par une équipe pluridisciplinaire regroupant plusieurs professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières, diététiciennes, psychologues, podologues) et d'autres professionnels (assistance sociale, éducateurs sportifs, ...). Ses objectifs principaux sont l'obtention d'une bonne observance de son traitement, l'amélioration de sa santé, ainsi que de

sa qualité de vie. Ce programme se conclut par une évaluation individuelle des objectifs atteints (HAS, 2007).

L'ETP convient particulièrement aux pathologies chroniques. En effet, pour les patients chroniques la difficulté d'accepter une maladie irréversible peut freiner l'acquisition des connaissances et induire des négligences dans l'application des traitements (SIMON & TRAYNARD, 2013).

On utilise l'ETP pour le diabète : Les programmes d'ETP pour la pathologie diabétique sont les plus fréquents et les plus formalisés et les plus évalués. Les principaux objectifs sont que le patient connaisse sa maladie, qu'il soit capable de reconnaître les signes d'alerte et qu'il maîtrise les processus d'automesures (LACROIX & ASSAL, 2011).

Le diabète, en raison de la longue période sans symptôme, provoque un décalage entre la nécessité ressentie pour le patient de prendre un traitement de fond et les bénéfices attendus sur son état de santé. Par ailleurs, l'ETP est l'un des moyens efficaces pour améliorer la prise en charge du diabète en luttant contre l'inertie clinique. Enfin, l'ETP permet de construire une relation soignant-soigné qui est la clé de voûte de l'observance. Au-delà de la prévention des complications vasculaires, l'ETP a comme finalité l'amélioration ou le maintien d'une qualité de vie subjectivement optimale (EMINIAN et al., 2011).

En pratique, les programmes d'ETP pour le diabète comprennent un volet dit d'auto-observation. En effet, à la fin du programme, le patient doit pouvoir reconnaître et interpréter les signes d'alerte de son organisme tels que : des symptômes d'hypoglycémie, l'apparition de plaies, de lésions cutanées, ou de douleurs, mais également savoir interpréter ses mesures de glycémie et de tension artérielle. Un second volet de ses programmes d'ETP, est de permettre au patient d'acquérir des compétences de décisions. En effet, le patient diabétique est amené à résoudre plusieurs problèmes au quotidien tels que le choix de ses doses d'insuline, en prenant en compte sa prise alimentaire et son activité physique, la gestion d'éventuels décalages horaires, d'oublis de traitement, ou d'incidents glycémiques. Un second volet de ces programmes est de permettre au patient d'acquérir des compétences d'auto-soins. Par exemple rappeler comment planifier une prise de médicaments, mais également réaliser une injection d'insuline, utiliser les appareils d'auto-surveillance glycémique et tensionnelle, corriger un malaise hypoglycémique et assurer les premiers gestes de pansements. Ces gestes ne s'improvisent pas, la pratique d'ateliers permet de bien les maîtriser (SIMON & TRAYNARD, 2013). L'ETP a également pour objectif de permettre aux patients d'exprimer leur vécu et de répondre à leurs questions sur leur maladie (notamment briser les idées reçues et les croyances de santé), mettre en évidence les causes et difficultés de non observances, ainsi que leurs motivations. Cela peut s'effectuer lors

de groupes de paroles, d'atelier d'écriture ou de groupe de théâtre par exemple (D'IVERNOIS & DELL'ISOLA, 2012). En effet, un dernier volet de ces programmes concerne la compétence sociale, permettant au patient de bien vivre en communauté. Les conduites d'acceptation, de défense de ses droits sont autant de dimensions dans lesquelles le patient doit être capable de s'affirmer (SIMON & TRAYNARD, 2013). Enfin on observe souvent des initiations à la gestion du stress dans ces programmes (D'IVERNOIS & DELL'ISOLA, 2012).

On utilise également l'ETP dans les maladies cancéreuses. Des soins et soutiens complémentaires dits « soins de support » peuvent être mis en œuvre pour faire face aux conséquences de la maladie et de ses traitements : douleur, difficulté à se nourrir, besoin de soutien psychologique, problèmes sociaux,... Ces soins de support, sont assurés par différents professionnels de santé : diététicien, spécialiste de la douleur, psychologue, assistant social... Ils servent à réduire les souffrances, le stress de la maladie et des traitements (HAS, 2012).

Comme tout professionnel de santé (selon la liste du code de la santé publique, impliqué dans la prise en charge d'un patient ayant une maladie chronique) le pharmacien peut orienter le patient vers un programme d'ETP. Il peut également faire parti de l'équipe multiprofessionnelle qui réalise l'ETP (HAS, 2007b). En effet, il me semble important de faire aussi de l'ETP de proximité en dehors de l'hôpital dans des milieux plus ruraux.

Par ailleurs, les nouvelles missions des pharmaciens incluent depuis 2020 les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticancéreux oraux. En effet, depuis l'avenant 21 à la convention nationale pharmaceutique (paru au Journal officiel du 30 septembre 2020), les pharmaciens d'officine peuvent accompagner les patients sous traitements anticancéreux par voie orale.

En effet, le développement des traitements anticancéreux oraux a fait apparaître de nouveaux enjeux comme la question de la bonne observance ou la surveillance des effets indésirables. Ces nouveaux enjeux ont rendu nécessaire un nouvel accompagnement ciblé et une coordination renforcée entre les différents professionnels de santé intervenants dans la prise en charge de ces patients (ASSURANCE MALADIE, 2023).

L'accompagnement des patients traités par anticancéreux par voie orale permet de :

- rendre le patient autonome et acteur de son traitement ;
- limiter la perte de repères de ces patients ;
- favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux ;
- informer le patient et obtenir l'adhésion à son traitement ;

- l'aider dans la gestion des traitements ;
- prévenir les effets indésirables ;
- assurer une prise en soins coordonnée du patient.

En effet, ces molécules sont le plus souvent des traitements innovants, mais dont la fréquence des effets indésirables et leurs niveaux de gravité restent élevés (ASSURANCE MALADIE, 2022)

En pratique ces nouveaux entretiens concernent des patients âgés de 18 ans et plus, traités par des anticancéreux administrés sous forme de comprimé, capsule molle ou gélule. L'intégration du patient dans le dispositif d'accompagnement, ainsi que la désignation du pharmacien choisi par le patient sont formalisées par une adhésion (formulaire d'adhésion disponible sur le site ameli.fr). Le pharmacien recueille le consentement de l'adhésion du patient. Il procède à l'analyse des interactions médicamenteuses potentielles avec ses autres traitements, puis réalise, la première année :

- un entretien initial permettant d'évaluer les connaissances du patient sur son traitement et de l'informer sur les modalités d'administration ;
- deux entretiens thématiques : le premier porte sur les difficultés rencontrées dans sa vie quotidienne en lien avec son traitement (dont un focus sur les effets indésirables), le second vise à apprécier l'observance du patient.

Les années suivantes seront réalisés deux entretiens thématiques consacrés respectivement à la vie quotidienne, aux effets indésirables et à l'évaluation de l'observance.

Le guide d'accompagnement et la fiche de suivi patient traité par anticancéreux oraux sont disponibles en annexe de l'avenant n° 21 de la convention nationale.

Le pharmacien informe le centre spécialisé en oncologie et le médecin traitant de ces patients sur l'intégration de ces derniers dans ce dispositif. Il les contacte selon les besoins (précisions sur le schéma thérapeutique, échange sur les risques d'interaction médicamenteuse, survenue d'effets indésirables nécessitant d'orienter le patient pour prise en soins...) (ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, 2020)

Depuis plusieurs années, des applications et/ou des objets connectés font partie de notre quotidien. Les applications de santé existent depuis 1970, mais depuis les bracelets connectés et la démocratisation des Smartphones, ils connaissent un véritable essor (SEBBAN, 2015). On parle du « *Big Data* de santé ». Dans ce contexte la « *e-santé* » concerne l'ensemble des méthodes et dispositifs connectés destinés à entretenir la santé des utilisateurs (BOULVERT et al., 2016). Il existe de nombreux dispositifs, applications, et objets connectés, qui permettent de récolter, partager, et analyser les données de santé (SEBBAN, 2015). Par exemple des capteurs chargés de récolter des informations sur l'activité de l'utilisateur, ou son état de santé, puis de les transmettre à une application ou un logiciel dédié. Ces données recueillies ensuite embarquées sur un Smartphone, une tablette ou un ordinateur, sont enfin transférées vers une plateforme qui les analysera (BOULVERT et al., 2016). Les applications permettent le « *quantified-self* » c'est-à-dire le soi quantifié : elles récoltent et analysent des données biométriques. Ces informations relatives à notre état de santé, à notre mode de vie, sont par exemple : l'activité physique, le sommeil, la nutrition, le poids, le rythme cardiaque, la glycémie, le stress.... L'objectif de la santé connectée est une médecine, personnalisée, prédictive, préventive et participative (SEBBAN, 2015). Les objets connectés ont donc un rôle à jouer tout particulièrement dans les maladies chroniques. Ils sont utilisés dans le cadre de traitements médicaux exigeant un contrôle continu et précis par exemple hypertension artérielle (HTA) et diabète. Ces données peuvent être ensuite partagées automatiquement avec le médecin (BOULVERT et al., 2016).

Ainsi de nouvelles perspectives de traitements pourraient aider à diminuer le stress quotidien des patients diabétiques, par exemple le dernier lecteur d'Abott, le Freestylelibre® qui permet d'obtenir une mesure de la glycémie sans nécessiter de piqûres pluriquotidiennes. Ce capteur sous-cutané permet une lecture directe de la glycémie et s'affranchit donc du stress des contrôles capillaires intrusifs. Néanmoins en pratique, cela fait apparaître de nouvelles sources de stress pour le patient. Notamment le système dissimulé l'hiver devient apparent l'été, affichant ainsi la pathologie. D'autre part, il est souvent difficile de se procurer les capteurs à renouveler mensuellement en raison de tensions d'approvisionnement. Enfin il existe des défauts de capteur ou des « bug » ou dysfonctionnements de l'application Freestyle (2019) rendant obsolète l'interprétation du capteur et le recueil de la glycémie.

Toutefois l'accès permanent à ces données, sans avoir toutes les compétences nécessaires pour les analyser peut être générateur de stress pour certains patients. Il faut prendre garde, et avertir les patients de ne pas tomber dans une addiction à ces chiffres, ni dans un "sur-contrôle" source de stress.

Enfin, devant l'essor important des logiciels et applications mobiles dans le domaine de la santé, il faut faire attention au type d'application choisie et à son degré de fiabilité. Certains de ses logiciels sont des dispositifs médicaux (DM) ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM DIV) car ils ont une finalité médicale. Ils doivent de ce fait être marqués CE¹⁵ comme tous les DM et DM DIV. Ce marquage CE atteste leur conformité à la réglementation, et ils entrent alors dans le champ de surveillance de l'ANSM (ANSM, 2023, 2022). Pour être qualifié de DM ou DM DIV, le logiciel doit présenter les critères cumulatifs suivants : il doit être destiné à une utilisation à des fins médicales au sens de la définition du DM ou du DM DIV. Il doit permettre, par exemple, un diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement, il doit donner un résultat propre au bénéfice d'un seul patient et doit effectuer une action sur les données entrantes, telle qu'une analyse, afin de fournir une information médicale nouvelle. Par exemple, une application d'analyses de données de signaux physiologiques propres à un patient et dotées de fonctions d'alertes à finalité médicale sera qualifiée de DM. Cette action doit être différente d'un stockage, une communication, ou une simple recherche telle une base de données ou une bibliothèque numérique intégrant des données dans un but exclusif d'archivage sans les exploiter. Ainsi n'est pas qualifié de DM ou DM DIV, un logiciel destiné à l'observance, permettant de s'assurer de la bonne prise du traitement par le patient, ni ceux ayant pour seule destination la communication de données sans fonction d'alertes auprès d'un médecin, ni un logiciel destiné à être utilisé pour la pratique d'entraînements sportifs ou physiques, ou dont les fonctionnalités sont à finalité esthétique, de confort ou d'amélioration sportive, ni ceux dont le résultat aboutirait à un diagnostic générique, pour un groupe de patients à visée statistique par exemple, ou pour une étude épidémiologique, ni ceux ayant pour seule destination la gestion administrative comme le stockage, l'archivage, telle une base de données ou bibliothèque numérique intégrant des données et informations, mêmes si elles sont de nature médicale, sans les exploiter (ANSM, 2023).

¹⁵ «Pour obtenir un marquage CE, le fabricant doit constituer une documentation technique présentant les preuves permettant de démontrer la qualité et de la sécurité du dispositif. En fonction de la classe de risque du dispositif, un organisme habilité indépendant (dit "notifié") intervient dans le processus de marquage CE. Celui-ci évalue la conformité du dispositif et le système qualité du fabricant et délivre, en cas d'évaluation satisfaisante, un certificat de conformité permettant au fabricant d'apposer le marquage CE sur son dispositif. Le marquage CE a une durée de validité limitée. La pertinence de la documentation technique et l'organisation du fabricant doivent faire l'objet de nouvelles évaluations périodiques par l'organisme notifié » (ANSM, 2023)

Conclusion

Le stress est une réaction complexe, dont les effets sont variables selon le facteur déclenchant (stresseur), la durée d'exposition (brève ou chronique) et selon l'individu (perception et capacité à faire face).

Ses effets chroniques sont néfastes, d'autant plus en cas de pathologie sous-jacente. En effet, à long terme, il induit une baisse de l'immunité, et une sécrétion anormale de cortisol. Ce déficit immunitaire conduit à une moindre résistance aux agents pathogènes, infectieux et oncogènes.

Il convient donc de réduire au quotidien son stress perçu. Cela s'applique tout particulièrement aux patients atteints de pathologies chroniques.

En étudiant le cas de deux pathologies chroniques, nous avons vu l'exemple du diabète, particulièrement perturbé en cas de stress associé. Stress et diabète sont doublement liés : Le stress influence la glycémie, en effet le cortisol produit lors de la réaction de stress interagit directement avec la glycémie. Par ailleurs, la pathologie diabétique de par ses contraintes quotidiennes est elle même une source de stress. Le caractère stressant du diabète a été mis en évidence par l'étude statistique SNIIRAM, d'après la comparaison entre la consommation régulière d'anxiolytiques des patients diabétiques et de la population générale en lorraine.

Nous avons ensuite vu l'exemple des pathologies cancéreuses, et les effets du stress sur leur pronostic. En effet, suite à un stress associé, elles semblent moins bien répondre aux traitements. Les causes seraient indirectes et liées à une mauvaise observance liée au stress.

D'autre part, les thérapeutiques allopathiques utilisées pour la réduction du stress peuvent engendrer des effets secondaires indésirables. Le rôle du pharmacien d'officine est donc primordial dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques, afin d'une part d'informer des effets secondaires possible, de donner les clefs pour les éviter et d'autre part d'assurer son rôle de conseil à la fois hygiéno-diététiques, de compléments alimentaires, ainsi qu'en phytothérapie, aromathérapie et homéopathie pouvant aider dans la prise en charge du stress. Le rôle du pharmacien est aussi capital pour améliorer l'observance des patients. Il garantit une meilleure connaissance de leurs traitements et diminue leurs incertitudes, améliorant ainsi leur qualité de vie, notamment chez les patients atteints de pathologie chronique. Malgré l'émergence des applications et objets connectés, le rôle du professionnel de santé reste indispensable pour analyser ce flux de données médicales.

Lexique

Acide aminé essentiel : un acide aminé qui ne peut être synthétisé par l'organisme. Il doit être apporté par l'alimentation.

Amyélique (fibre) : fibre nerveuse dépourvue de myéline, constituée par un faisceau d'axones associés à une même séquence de cellules de Schwann

Angiogenèse : Développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires préexistants (Ce processus intervient notamment dans la cicatrisation mais pourrait jouer un rôle dans la formation de cancers).

Anxiété : État affectif de caractère déplaisant à type de peur intense qui s'accompagne en règle de symptômes neurovégétatifs, spasmes, dyspnée, tachycardie... et qui se produit en réponse à un sentiment de menace imminente (danger réel ou imaginaire).

Apoptose : la mort cellulaire programmée, c'est le processus de destruction de la cellule, faisant intervenir un mécanisme de fragmentation cellulaire (les lymphocytes) aboutissant à la destruction. Cette dernière étant programmée génétiquement par l'organisme.

Arythmie : Perturbations du rythme cardiaque touchant sa fréquence, sa régularité et l'intensité de ses contractions. Ce trouble peut être d'origine physiologique ou pathologique.

Athérome : Dépôt lipidique, jaunâtre, grumeleux, qui se forme sur la paroi interne des artères et qui peut se calcifier ou s'ulcérer.

Biodisponibilité : Critère évaluant la vitesse et taux d'absorption d'un principe actif à partir d'une préparation pharmaceutique donnée, déterminés au moyen de la courbe temps concentration dans la circulation générale, ou par la mesure de l'excrétion urinaire.

Bruxisme : contraction musculaire des mâchoires.

Chélation : Formation ou présence de liaisons ou autres forces attractives entre un atome central unique et deux ou plusieurs sites liants distincts d'un même ligand.

Cholagogue : Se dit des substances qui facilitent l'évacuation de la bile.

Iatrogène : Se dit d'un trouble ou d'une maladie qui est provoqué par le médecin (le plus souvent à la suite des traitements prescrits).

Infraclinique : Synonyme de sub-clinique. C'est un signe que l'on peut observer chez le malade atteint d'une maladie donnée avant qu'il n'en présente les symptômes. Un signe infraclinique peut servir à établir un diagnostic précoce qui permet souvent d'améliorer le traitement.

Ischémie : Diminution de la circulation artérielle dans un organe ou une partie du corps, et conséquence de ce mécanisme pathologique.

Glycogénolyse : la production de glucose à partir de la phosphorylation du glycogène.

Lixiviation : Opération qui consiste à faire passer un liquide, à travers une couche d'une substance pulvérisée, pour en extraire ses principes solubles.

Métastases : Apparition d'un ou plusieurs foyers morbides (de cellules cancéreuses, d'agents infectieux ou parasitaires) secondaires à un foyer primitif, avec ou sans disparition de ce dernier et dans des territoires non contigus du point où il évolue.

Météorisme : Distension de l'abdomen par des gaz contenus dans le tube digestif, qui peut être généralisée ou localisée à une partie de l'intestin.

Monofilament (tests) : test de sensibilité cutané du patient, prévention de la neuropathie diabétique.

Mucites : Inflammation des muqueuses de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux. Une mucite est un effet indésirable possible d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

Myasthénie : fatigabilité, épuisement musculaire excessif.

Néoglucogénèse : formation du glucose au niveau du foie.

Nootropique : des drogues, des médicaments, plantes et substances diverses possédant une action de modulation de la physiologie et de la psychologie impliquant une augmentation cognitive et qui ne présentent pas ou relativement peu d'effets nocifs sur la santé à dose standard.

Nyctémérale (variation) : retour quotidien, à heure fixe, des mêmes phénomènes chez un être vivant sous l'influence des changements d'éclairement, de température, etc. Un rythme biologique de 24 heures environ, mais indépendant des variations extérieures, est dit circadien.

Observance : Respect par le malade d'une prescription ou d'un régime.

Oligo-élément : Élément chimique (métal ou non-métal) présent en très faible quantité dans l'organisme. La plupart des oligoéléments sont indispensables au fonctionnement de l'organisme (fluor, iode, brome, fer, cobalt, cuivre, etc.) et lui sont apportés par les aliments.

Open-Field (test de) : test où l'animal est placé dans un espace nouveau de grande taille.

Ophthalmoscopie : Examen du fond d'œil à l'aide de l'ophtalmoscope, dans un but diagnostique ou pour déterminer la réfraction des milieux oculaires.

Prévention tertiaire : désigne l'ensemble des moyens mis en œuvre pour éviter la survenue de complications et de rechutes des maladies. Elle comprend : tous les actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou handicaps et l'incidence des rechutes; toutes les activités cliniques menées après le diagnostic de la maladie et destinées à empêcher la détérioration de l'état du malade ou les complications.

Rat BB (Biobreeding) : c'est une souche consanguine qui développe spontanément une maladie auto-immune : le Diabète de type 1. Ils sont utilisés comme modèle animal pour l'étude du diabète de type 1.

Rémission : Stade d'une maladie marquée par l'atténuation des symptômes.

Soins de support : l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves.

Souris NOD (Non obese diabetic) : Un modèle animal de diabète auto-immun. Les souris de cette lignée développent vers l'âge de 3-4 semaines une insulite, c'est-à-dire que les cellules β des îlots de Langerhans sont naturellement détruites.

Spasmolytique : Se dit d'un médicament qui relâche la musculature lisse des viscères.

Syndrome métabolique : associe obésité abdominale, résistance à l'insuline (qui peut évoluer vers un diabète), hypertension artérielle et perturbations du métabolisme des lipides (cholestérol, triglycérides...). C'est un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

Syndrome sérotoninergique : désordre potentiellement mortel de l'équilibre chimique du système nerveux central dû à un excès de sérotonine au niveau cérébral. Le tableau clinique associe de manière inconstante et à des degrés divers nausées, diarrhée, agitation, troubles du comportement, hallucinations, tremblements, rigidité musculaire, myoclonies, hyperréflexie, tachycardie, élévation de la pression artérielle, sueurs, hyperthermie. Les formes sévères peuvent comporter acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, convulsion, coma.

Télomère : Structure douée de propriétés particulières, occupant l'extrémité d'un chromosome.

Trophique : relatif à la nutrition des tissus.

Volémie : Volume total du sang circulant (plasma et éléments figurés).

Références

- ABDOULAYE, D., 2006. Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques. Institut national d'agronomie, Paris Grignon.
- Activité physique et cancers, 2011. . Nancy.
- ADM, 2023. Association pour le Développement de la Mindfulness [WWW Document]. Assoc. Mindfulnessorg. URL <https://www.association-mindfulness.org/mbsr.php> (consulté 2.3.23).
- AFIFI, F., AL-KALALDEH, J., 2010. Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *origanum syriacum*, *origanum vulgare*, and *salvia triloba* against breast adenocarcinoma cells. *Nutr. Res.* 30, 271–278.
- AFSSAPS, 2007. Pharmacopée Française Xème éditions. AFSSAPS.
- ANSM, 2023. Mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [WWW Document]. URL <https://ansm.sante.fr/page/mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-des-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro> (consulté 1.5.20).
- ANSM, 2022. Logiciels et applications mobiles en santé [WWW Document]. URL <https://ansm.sante.fr/documents/referance/logiciels-et-applications-mobiles-en-sante> (consulté 2.10.23).
- ARKOPHARMA, 2023. L'Eschscholtzia – Arkopharma France [WWW Document]. URL https://fr.arkopharma.com/blogs/plantes/leschscholtzia?_pos=1&_psq=esc&_ss=e&_v=1.0 (consulté 2.6.23).
- ARS, 2015. Agence Régionale de Santé. Pathologie chronique [WWW Document]. URL <http://www.ars.centre.sante.fr/Personnes-atteintes-de-maladie.79717.0.html> (consulté 12.19.17).
- ASLANYAN, G., AMROYAN, E., Gabrielyan, E., Nylander, M., Wikman, G., PANOSSIAN, A., 2010. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 17, 494–499. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.02.005>
- ASSURANCE MALADIE, 2023. Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques : principes et démarche [WWW Document]. URL <https://www.ameli.fr/paris/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>
- ASSURANCE MALADIE, 2022. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [WWW Document]. ameli.fr. URL <https://www.ameli.fr/paris/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
- BACQUAERT, P., 2017. Comment prescrire le sport santé [WWW Document]. URL <https://www.mooc-sportsante.com/wp-content/uploads/synthese-decret-prescrire-le-sport-sante-230117.pdf> (consulté 2.25.19).
- BEHAVIORALDIABETES, 2015. Questionnaire sur la détresse liée au diabète de type 1 [WWW Document]. <https://behavioraldiabetes.org>. URL <https://behavioraldiabetes.org/xwp/wp-content/uploads/2019/08/T1-DDS-FRENCH-CANADIAN.pdf> (consulté 2.9.23).
- BEHAVIORALDIABETES, 2014. Échelles d'évaluation de la détresse liée au diabète [WWW Document]. URL <https://behavioraldiabetes.org/xwp/wp-content/uploads/2015/11/DDS-French-Canadian-March-2014.pdf> (consulté 2.9.23).
- BEN SOUSSAN, DUDOIT, 2009. Les souffrances psychologiques des malades du cancer, Comment les reconnaître? Comment les traiter?, Dépistage et cancer. Springer, France.
- BENSAÏD, N., PONTALIS, J., CANGUILHEM, G., BONFILS, S., 1978. L'idée de guérison. Gallimard. ed.
- BERARD, F., THURIN, J., 2002. De la physiologie (intégrée) à la pathologie. Nouvelles voies de recherche; Stress et dermatoses allergiques, inflammatoires et auto-immunes [WWW Document]. URL <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunit2/Berard.html> (consulté 12.18.17).
- BERGHMANS, C., GODARD, R., 2012. Effets de l'approche de réduction du stress Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) sur la santé psychique (stress, anxiété, dépression) et le mode de coping chez des patients diabétiques : une étude pilote contrôlée et randomisée. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* 170, 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2010.08.010>
- BERGHMANS, C., TARQUINIO, C., MARINA, K., STRUB, L., 2009. La méditation comme outil psychothérapeutique complémentaire : une revue de question. *J. Thérapie Comport. Cogn.* 19, 120–135. <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2009.09.001>
- BERNARD, C., 2009. L'enjeu du stress. *Rev. Prat.* 59, 608–612.
- BERNARD, C., 1978. Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux, JB Baillères et fils. ed.
- BERTHOZAT, C., BOULIEU, R., CHARBONNEL, JF., 2014. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine, Le Moniteur des pharmacies. ed, Pro-Officina. Courbevoie.
- BERTRAND, M., CONIL, J.-M., GEORGES, B., HANAIRE, H., BERTRAND, Monelle, 2012. Pratique de la nutrition entérale lorsque la glycémie est perturbée (diabète et hyperglycémie de stress): Enteral nutrition

- practice in diabetes or stress hyperglycemia. *Médecine Mal. Métaboliques* 6, 59–65.
[https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(12\)70356-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(12)70356-5)
- BIGNON, Y.-J., 2010. Programme d'accompagnement et de réhabilitation post-thérapeutique pour les femmes en rémission complète de leur cancer du sein en stations thermales [WWW Document].
<http://www.oncocentre.org>. URL <http://www.oncocentre.org/acoresca/cnrc2010/doc2010/p3bignon.pdf> (consulté 1.11.18).
- BLACKBURN, E., 2013. Elizabeth Blackburn on Telomerase and Tumors. *Cancer Discov.* 3, 1323–1323.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-ND2013-026>
- BLACKBURN, E., 2010. 1 Telomeres and telomerase: their roles in human health and disease. *Eur. J. Cancer Suppl.* 8, 1. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(10\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(10)00050-9)
- BLICKLE, JF., 1995. Etiopathogénie du diabète non insulino-dépendant. *Rev. Médecine Interne* 16, 20–30.
- BOIRON, M., 2016. Histoire de l'homéopathie [WWW Document]. URL <http://www.boiron-swiss.ch/fr/histoire-de-homeopathie.html> (consulté 12.6.16).
- BONAZ, B., THURIN, J., INSERM, n.d. Stress et immunité : De la physiologie (intégrée) à la pathologie. Nouvelles voies de recherche Stress et pathologies : recherches réalisées et résultats obtenus : Gastroentérologie [WWW Document]. *Stress Pathol. Rech. Réalis. Résultats Obtenus Gastroentérologie*. URL <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunit2/Bonaz.html> (consulté 10.2.18).
- BONINO, 2009. Modèles et pratiques en éducation du patient : apports internationaux; 5es Journées de la prévention Paris, 5es Journées de la prévention. INPES, Paris.
- BOULVERT, BARQUISSAU, DOSQUET, 2016. Objets connectés, la nouvelle révolution numérique, ENI, ed, Datapro.
- BOUNHOURE, J.-P., 2010. 1 - Le stress, in: Bounhoure, J.-P. (Ed.), *Stress, Dépression et Pathologie Cardiovasculaire*. Elsevier Masson, Paris, pp. 1–17.
- BOURGEOIS, D., 2017. Pour affronter les frimas de l'hiver, vos besoins en zinc sont-ils bien couverts ? *Bio Info* 28.
- BRAINEFFECT, 2021. LA RHODIOLA - SES BIENFAITS CONTRE LE STRESS [WWW Document].
 BRAINEFFECT. URL <https://www.brain-effect.com/fr/magazin/la-rhodiola-ses-bienfaits-contre-le-stress> (consulté 2.5.23).
- BRIOT, C., 2016. Le laurier noble, plante des héros : aspects historique, botaniques et thérapeutiques. Université de Lorraine- Pharmacie, NANCY.
- BROCHIER, OLIE, 1993. Stress et dépression. *L'encéphale* XIX.
- BROUSSARD, A., 2013. Stress et magnésium [WWW Document]. *Phytolis*. URL <http://www.phytolis.ch/fr/actualites-sante/stress-et-magnesium> (consulté 10.14.17).
- BRUCHON-SCHWEITZER, P., 2001. Concept, Stress, Coping. *Rech. Soins Infirm.*
- CAMPAGNE, F., 2000. Le stress en cardiologie [WWW Document]. URL <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/cardiologie/stress.asp#> (consulté 3.11.19).
- CANNON, W., 1935. Stress and strains homeostasis. *J. Med. Sci.* 189, 1–14. <https://doi.org/10.1097/00000441-193501000-00001>
- CARRASCO, G.A., VAN DE KAR L.D., 2002. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Elsevier, European Journal of pharmacology* 235–272.
- CARTER, W.R., HERRMAN, J., STOKES, K., COX, D.J., 1987. Promotion of diabetes onset by stress in the BB rat. *Diabetologia* 30, 674–675.
- CASTELNAU, LOO, H., 1993. Monographie de l'encéphale. *L'Encéphale*.
- CHAUMEIL, COUVREUX, DELACOUR, 2015. Mieux gérer son stress: 1, 2,3 respirez. *Sophia Vous* 4.
- CHEMOUNY, D., 2012. Soigner le stress, par l'homéopathie et la phytothérapie, Odile Jacob. ed. Paris.
- CHIDA, Y., STEPTOE, A., 2009. Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biol. Psychol.* 80, 265–278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.004>
- COLLIN, A.-H., BLANC, A., 2015. Phytothérapie et troubles nerveux. *Monit. Pharm.* 235, 12–14.
- CONSOLI, 1993. Stress et appareil cardiovasculaire. *L'Encéphale* XIX, 163–70.
- CONSOLI, S.G., 2006. Le moi-peau. *médecine/sciences* 22, 197–200. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006222197>
- CONSOLI, S.G., 1995. La dermatologie psychosomatique. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 35, 621–624.
[https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(05\)80386-7](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(05)80386-7)
- CONTRADA, LEVENTHAL, O'LEARY, 1990. Personality and health; Handbook of personality theory and research; Chap 24. pp638-669, L.A. Pervin. ed. Guilford, New York.
- COUIC MARINIER F., 2015. Définitions des Huiles Essentielles et de l'Aromathérapie [WWW Document]. *Au Bonheur Essences*. URL <http://www.au-bonheur-dessences.com/huiles-essentielles/definitions/> (consulté 3.25.16).
- COUVREUX, DELACOUR, 2014. Le pharmacien : proche de vous, et de bon conseil. *Sophia Vous* 3.
- CPAM, 2016. Utilisateurs du Sniiram, accès et accompagnement [WWW Document]. URL <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/utilisateurs-du-sniiram-acces-et-accompagnement.php> (consulté 12.14.17).

- CPAM, 2015. Sniiram le système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie [WWW Document]. URL <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php> (consulté 12.13.17).
- CRABBE, J.M., 2014. Tempête sur le diabète; Autopsie d'une épidémie planétaire, Academia-L'Harmattan. ed. Louvain la Neuve.
- CURTAY, J., 2016. Stress, anxiété, fatigue : le premier réflexe, le magnésium [WWW Document]. Nutr. Fr. URL <http://www.lanutrithérapie.fr/article/stress-anxi-t-fatigue-le-premier-r-flexe-le-magn-sium> (consulté 10.11.17).
- CURTAY, J.P., 2016. La nutrithérapie contre la dépression [WWW Document]. Nutr. Fr. URL <http://www.lanutrithérapie.fr/article/la-nutrithérapie-contre-la-dépression> (consulté 2.9.18).
- DARBIBINYAN, V., KTEYAN, A., PANOSSIAN, A., Gabrielian, E., Wikman, G., Wagner, H., 2000. Rhodiola rosea in stress induced fatigue--a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 7, 365–371. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80055-0](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80055-0)
- DARMON, I., 2021. Les effets secondaires possibles de la radiothérapie [WWW Document]. Inst. RADIOTHÉRAPIE RADIOCHIRURGIE H HARTMANN Les Effets. Second. Possibles Radiothérapie. URL <https://radiothérapie-hartmann.fr/actualites/traitements/les-effets-secondaires-possibles-de-la-radiothérapie/> (consulté 2.1.23).
- DAVEZIES, P., 2013. Souffrance au travail, répression psychique et troubles musculo-squelettiques. *Perspect. Interdiscip. Sur Trav. Santé.* <https://doi.org/10.4000/pistes.3376>
- DAVIDSON, R.J., KABAT-ZINN, J., SCHUMACHER, J., ROSENKRANZ, M., MULLER, D., SANTORELLI, S.F., URBANOWKI, F., HARRINGTON, A., BONUS, K., SHERIDAN, J.F., 2003. Altérations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom. Med.* 65, 564–570.
- DE MATOS, M.G., CALMEIRO, L., DA FONSECA, D., 2009. Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression. *Presse Médicale* 38, 734–739. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.08.015>
- DELEVAUX, I., CHAMOUX, A., AUMAITRE, O., 2013. Stress et auto-immunité. *Rev. Médecine Interne* 34, 487–492. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.10.366>
- DENJEAN, 2013. Le stress et la peau. *Bloguedermatologue.* URL <https://dermatologuemedecineesthetique.com/2013/01/17/le-stress-et-la-peau/>
- DEVEMY, GRENIER, 2006. Etude exploratoire des stressseurs relatifs aux maladies chroniques : identification des dimensionset analyse des liens avec la qualité de vie. *Rev. Eur. Psychol. Appliquée* 56, 83–93.
- D'IVERNOIS, JF., DELL'ISOLA, B., 2012. Pratiques de l'éducation thérapeutique du patient dans le diabète, Education du patient. Maloine, Paris.
- DOUMONT, D., DECCACHE, C., 2010. Comment vivre l'après cancer [WWW Document]. UCL- RESO Unité D'Education Pour Santé. URL <https://cdn.uclouvain.be/public/Exports%20reddot/reso/documents/dossier59.pdf> (consulté 1.10.18).
- DOYLE, N., KELLY, D., 2005. So what happens now? Issues in Cancer survival and rehabilitation. *Clin. Eff. Nurs.* 9, 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.cein.2006.08.006>
- DUBOIS, A., ELBAZ, M., 2013. Evaluation subjective de l'aromathérapie sur la qualité du sommeil de sujets au sommeil fragile. *Med. Sommeil* 10, 135–140.
- DUCLOS, M., OPPERT, J.-M., VERGER, B., COLICHE, V., GAUTIER, J.F., Guezennec, C.-Y., Reach, G., Strauch, G., 2012. Activité physique et diabète de type 2: Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011. *Médecine Mal. Métaboliques* 6, 80–96. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(12\)70366-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(12)70366-8)
- DUCROCQ F., 2010. Du stress à l'état de stress post traumatique. *Revue du Praticien* 60, 796–800.
- DUM, RP., LEVINHAL, DJ., STRICK, PL., 2016. Motor, cognitive, and affective areas of the cerebral cortex influence the adrenal medulla. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, 9922–9927. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605044113>
- DURON, F., HEURTIER, A., 2006. Complications métaboliques aiguës du diabète sucré [WWW Document]. Chapitre 24 - Complicat. Métaboliques Aiguës Diabète Suté. URL <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.24.html>
- EMINIAN, S., NGUYEN, S., GANA, K., RUIZ, J., 2011. Quels sont les bénéfices d'un cours d'éducation au diabète, pour le patient et pour le médecin ? *Médecine Mal. Métaboliques* 5, 431–435. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70279-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70279-6)
- ESPITALIER, X., 2014. Intérêt de Griffonia simplicifolia, Mucuna pruriens et Rhodiola rosea dans le traitement de la depression. Université de Lorraine- Pharmacie, Nancy.
- FATURI, CB., LEITE, JR., 2010. Anxiolytic like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 605–609.
- FERRERI, M., 2004. Troubles psychosomatiques. *Rev. Prat.* 54, 653–663.
- FESTY, D., 2015. Mon abécédaire illustré des huiles essentielles : de A à Y, les meilleures huiles essentielles, Leduc. ed. Paris.

- FONDATION CONTRE LE CANCER, 2017. Effets secondaires des traitements du cancer [WWW Document]. URL <http://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires-des-traitements-du-cancer> (consulté 12.15.17).
- FOURNIER, C., 2010. Impact du stress sur l'appareil manducateur : diagnostic et prise en charge. Université Henri Poincaré Nancy 1 - Chirurgie Dentaire, NANCY.
- FRADIN, J., 2016. Un Cerveau tri-unique [WWW Document]. Futura Santé. URL <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-stress-comprendre-gerer-stress-855/page/11/> (consulté 9.28.18).
- FRADIN, J., 2008. L'intelligence du stress, Eyrolles. ed.
- FRANCE, CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, 2017. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, Code de la santé publique.
- FULLA, Y., GUIGNAT, L., DUGUE, M., 2009. Exploration biologique de la fonction corticotrope. Rev. Francoph. Lab., Elsevier Masson 35–48.
- GALINOWSKI, 1993. Stress et panique, aspects immunologiques. L'Encéphale XIX, 47–51.
- GALINOWSKI, A., LOO, H., 2003. Biologie du stress. Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr. 161, 797–803. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2003.10.003>
- GALLOIS, P., VALEE, J.-P., NOC, Y., 2011. Psychisme et cancer. Une influence positive sur la réponse au stress physiologique. Médecine 7, 310–315. <https://doi.org/10.1684/med.2011.0735>
- GARNEAU, J., 2013. Le stress: causes et solutions [WWW Document]. URL <http://www.redpsy.com/infopsy/stress.html> (consulté 10.21.19).
- GIRAUDET, 2006. Annonce du diagnostic de maladie chronique à un patient. Synoviale.
- GRANION, 2023a. Lithium - Oligothérapie pour la vie [WWW Document]. URL <https://www.oligotherapiepourlavie.com/oligoelement/lithium/> (consulté 2.9.23).
- GRANION, 2023b. Cobalt - Oligothérapie pour la vie [WWW Document]. URL <https://www.oligotherapiepourlavie.com/oligoelement/cobalt/> (consulté 2.9.23).
- GUEDON, D., 2020. Qu'est ce qu'une plante adaptogène ? [WWW Document]. Arkopharma. URL <https://fr.arkopharma.com/blogs/nos-conseils-sante/quest-ce-quune-plante-adaptogene?> (consulté 2.5.23).
- GUILLET, L., 2012. Le stress. De boeck.
- HARTMANN, M., KOPF, S., 2012. Sustained Effects of a Mindfulness-Based Stress-Reduction Intervention in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 35, 945–947. <https://doi.org/10.2337/dc11-1343>
- HAS, 2014a. Diabète de type 2 chez l'adulte [WWW Document]. URL http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf (consulté 10.6.19).
- HAS, 2014b. Référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf (consulté 12.12.17).
- HAS, 2014c. Éducation thérapeutique du patient (ETP) [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp (consulté 2.10.23).
- HAS, 2012. La prise en charge du cancer de l'estomac, guide patient [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald30_gp_k_estomac_web.pdf (consulté 12.15.19).
- HAS, 2008. L'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques. Analyse économique et organisationnelle Synthèse.
- HAS, 2007a. Guide médecin diabète type 1 de l'adulte [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vuud.pdf (consulté 12.12.19).
- HAS, 2007b. Éducation thérapeutique du patient Comment la proposer et la réaliser ?
- HEEV, 2018a. Exercice relaxation. Training autogène [WWW Document]. URL <http://www.heev.fr/stress/exercice-relaxation-training-autogene> (consulté 2.9.18).
- HEEV, 2018b. Relaxation progressive de Jacobson [WWW Document]. URL <http://www.heev.fr/stress/exercice-relaxation-relaxation-progressive-de-jacobson> (consulté 2.9.18).
- HEEV, 2018c. Oligothérapie et stress [WWW Document]. URL <http://www.heev.fr/stress/oligotherapie-et-stress> (consulté 2.9.18).
- HOAREAU, 2001. Apprivoisez votre stress. Éditions d'organisation.
- HOLMES, 1986. The person and diabetes in psychosocial context. Diabetes Care 9, 194–206.
- HOLSTAINÉ, F., 2015. Stress et troubles du sommeil chez l'enfant de moins de 15 ans. Pharmacie, Université Toulouse III, Toulouse.
- HOUPE, J.-P., 2013. Effets du stress psychosocial en cardiologie. Presse Médicale 42, 1042–1049. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.321>
- INRS, 2014. Mécanismes du stress au travail [WWW Document]. URL <http://www.inrs.fr/accueil/risques/psychosociaux/stress/mecanisme.html> (consulté 12.20.19).
- INRS, 2011. Symptômes dus à un état de stress chronique [WWW Document]. URL <http://inrs.fr/accueil/risques/psychosociaux/stress/mecanisme.html> (consulté 10.10.14).

- INSERM, I. national de la santé et de la recherche médicale, 2011. Bases neurobiologiques et neuroendocriniennes du stress [WWW Document]. URL http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/Chapitre_12.html (consulté 12.26.19).
- INSTITUT FRANCAIS D'EMDR, 2023. C'est quoi, la cohérence cardiaque ? [WWW Document]. URL <https://www.ifemdr.fr/coherence-cardiaque/cest-quoi-la-coherence-cardiaque/> (consulté 2.3.23).
- INSTITUT NATIONAL DU CANCER, 2019. Programme personnalisé de soin [WWW Document]. Référentiel Organ. Nouv. PPS. URL https://www.oncopacacorse.org/sites/default/files/nouveau_programme_personnalise_de_soins_pps_inca_sept2019.pdf (consulté 2.2.23).
- INSTITUT NATIONAL DU CANCER, 2016. Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [WWW Document]. Wwv-Cancerfr. URL <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils> (consulté 1.1.18).
- INSTITUT NATIONAL DU CANCER, n.d. Effets secondaires [WWW Document]. URL <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires#toc-chute-des-cheveux> (consulté 12.15.17).
- INVS, 2019. Diabète, généralités et chiffres clefs [WWW Document]. URL <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Generalites-et-chiffres-cles/Le-diabete-Generalites> (consulté 11.15.19).
- JARMOUNI IDRISSE, S., 2002. Effets du stress expérimental sur le comportement moteur et la mémoire chez la souris, implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques. Ecole doctorale Biologie Santé Environnement, Metz.
- JIN, P., 1992. Efficacy of Tai Chi, brisk walking, meditation, and reading in reducing mental and emotional stress. *J. Psychosom. Res.* 36, 361–370.
- JOLIVET, A., LE, L., 2011. item 1 : relation médecin-malade; la formation du patient atteint de maladie chronique, in: Santé Publique, Médecine KB. VG, pp. 1–6.
- JOLLOIS, R., PENOËL, D., FRANCHOMME, P., 2001. L'aromathérapie exactement : encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles : qualilogie et aromathérapie : entre science et tradition pour une application raisonnée, Roger Jollois. ed.
- JOUANNY, J., CRAPANNE, H., DANCER, 2010. Thérapeutique homéopathique, Tome 2 possibilités en pathologie chronique, CEDH. ed, CEDH. Paris.
- KENNY, DT., 2005. A Systematic Review of Treatments for Music Performance Anxiety. *Anxiety Stress Coping* 18, 183–208. <https://doi.org/10.1080/10615800500167258>
- KHAN, A., ZAMAN, G., ANDERSON, R., 2009. Bay leaves improve glucose and lipid profile of people with type 2 diabetes. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 44, 52–56.
- KOMIYA, M., TAKEUCHI, T., HARADA, E., 2006. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5 HT and DA activities in mice. *Behav. Brain Res.* 172, 240–249.
- LA CLINIQUE E-SANTE, 2023. Stress ou Anxiété : 5 différences majeures à connaître [WWW Document]. Clin. E-Santé. URL <https://www.la-clinique-e-sante.com/blog/troubles-anxieux/differences-stress-anxiete>
- LACROIX, A., ASSAL, J., 2011. L'éducation thérapeutique des patients - accompagner les patients avec une maladie chronique : nouvelles approches, 3e édition. ed, Education du patient. Maloine, Paris.
- LACROIX, G., 2023. La cohérence cardiaque émotionnelle [WWW Document]. URL <https://www.coherece-cardiaque.com> (consulté 2.2.23).
- LAZARUS, R., 1993. Coping theory and research : past, present and future. *Psychosom Med* 234–247.
- LE MOAL, M., 2007. Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account. *Psychoneuroendocrinology* 32 Suppl 1, S3-9. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.03.019>
- LEGERON, 1993. Stress : Stratégies comportementales et cognitives. *L'Encéphale* XIX, 193–202.
- LEHMAN, C.D., RODIN, J., McEWEN, B., BRINTON, R., 1991. Impact of environmental stress on the expression of insulin-dependent diabetes mellitus. *Behav. Neurosci.* 105, 241–245.
- LEHRNER, J., MARWINSKI, G., 2005. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol. Behav.* 86, 92–95.
- LEVINE, S., HENNESSY, J., 1976. Conditioned taste aversion and pituitary adrenal system. *Behav Biol* 413–424.
- MALIVOIR, S., 2013. Impact de la dimension psychologique dans le traitement du diabète. L'estime de soi, frein ou moteur à la mise en place de stratégies de soins et d'adaptation à la maladie. *Arch. Pédiatrie, Diabètes sucrés de l'enfant : révolution dans le traitement* 20, Supplement 4, S144–S148. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(13\)71429-5](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(13)71429-5)
- MARSAUDON, D., 2011. Le diabète, connaître-comprendre-prévenir, Ellebore. ed. Paris.
- MASON, J., 1971. A reevaluation of the concept of non specificity in stress theory. *Psychiatr Res* 323–333.
- MATHIEU, S., 1992. Rôle des événements de vie et du stress sur l'équilibre du diabète insulino-dépendant. Université Henri Poincaré, Nancy.

- MEAR, L., 2010. Adolescents et jeunes adultes, vivre pendant et après un cancer. *Soins PédiatriePuériculture* 31, 5–6.
- MediRessources, 2017. L-Tryptophane [WWW Document]. Canoe.ca. URL <http://sante.canoe.ca/drug/getdrug/ratio-tryptophan> (consulté 2.9.18).
- MICHEL, BLANC, 1993. Stress et appareil digestif. *L'Encéphale* XIX.
- MILLET, F., 2015. *Le grand guide des huiles essentielles*, Marabout. ed.
- MINISTERE DE LA SANTE, 2007. Plan national des maladies chroniques 2007-2011 [WWW Document]. URL www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf (consulté 6.25.15).
- MINISTERE DE LA SANTE ET DES AFFAIRES SOCIALES, MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, 2015. PLAN CANCER 2014- 2019 ; 2e édition [WWW Document]. URL http://www.e-cancer.fr/content/download/123552/1485522/file/Plan_cancer_2014-2019-PNRT.pdf (consulté 1.11.18).
- MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION, 2021. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030.
- MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, MINISTERE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS, GRÜNFELD, J.-P., 2013. Plan cancer 2009-2013. France.
- MOISAN, MP., LE MOAL, M., 2012. Le stress dans tous ses états. *Paris* 28, 612–617.
- MONITEUR, 2006. Stress et maladie sont bel et bien liés. *Cahier n°1 rubrique actualité*.
- MONSEMPES, J., 2006. Le cerveau et les stratégies de réaction au stress [WWW Document]. URL <http://www.institut-repere.com/PROGRAMMATION-NEURO-LINGUISTIQUE-PNL/cerveau-et-strategies-de-reaction-au-stress.html> (consulté 11.14.19).
- MONTAUT, T., DUFLOT, E., 2013. Psycho-oncologie : anxiété et troubles anxieux en cancérologie; Référentiel interrégionaux en soins oncologiques de support.
- MOSNIER-PUDAR, H., HOCHBERG, G., DUBOIS, C., 2009. How do patients with type 2 diabetes perceive their disease? Insights from the French DIABASIS survey. *Diabetes Metab.* 35, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.02.001>
- MOUZE-AMADY, INRS, 2014. Stress chronique : panorama et focus sur de nouveaux indicateurs biologiques et biomécaniques (Références en santé au travail No. 137). INRS.
- MULLER-MATHIEU, I., 2001. Stress, comportement alimentaire et obésité : intérêt du dosage salivaire. Henri Poincaré, Nancy.
- NINO, G., 2013. Bénéfices psychologiques des activités physiques adaptées dans les maladies chroniques. *Sci. Sports* 28, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2012.12.001>
- NOVAK, BJÖRCK, 2013. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabet. Med.* 30, 8–16.
- O'HARE, D., 2017. La cohérence cardiaque [WWW Document]. www.coherenceinfo.com. URL <https://www.coherenceinfo.com/> (consulté 2.24.18).
- OLIGOMED, 2006. Guide oligothérapie [WWW Document]. www.oligomed.com. URL http://www.oligomed.com/guide_oligotheapie.pdf (consulté 2.9.18).
- OLSSON, E.M., VON SCHEELE, B., PANOSSIAN, A.G., 2009. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med.* 75, 105–112. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088346>
- OMS, 2022. Diabète [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (consulté 2.8.23).
- OMS, 2016. Maladies chroniques [WWW Document]. URL http://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/ (consulté 10.10.16).
- OMS, 2001. Organisation du travail et stress [WWW Document]. URL http://www.who.int/occupational_health/publications/stress/fr/
- OMS, 1993. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument. *Qual. Life Res.* 153–159.
- ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, 2020. Anticancéreux oraux : les officines initient de nouveaux accompagnements pharmaceutiques [WWW Document]. URL <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/anticancereux-oraux-les-officines-initient-de-nouveaux-accompagnements-pharmaceutiques>
- PACAUD, D., 1991. *Homéostress*, Hachette. ed, Homéoguide. Evreux.
- PARANT, C., 2013. Présentation des éléments de la controverse concernant la prise en compte du stress psychosocial comme facteur de risque cardiovasculaire. *Revue de la littérature. Université de Lorraine, Faculté de médecine de Nancy.*
- PAUMARD, C., 2014. Les bénéfices de l'activité physique dans les pathologies chroniques. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* 14, 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2013.12.005>

- PEETERS, M., 2011. Évaluation du niveau de stress du cheval en compétition et en milieu hospitalier Mesures comportementales, physiologiques et appréciation du tempérament. Université de Liège - Faculté des sciences, Liège.
- PEI, Y., WU, Y., CAO, J., QIN, Y., 2012. Effects of chronic heat stress on the reproductive capacity of male Rex rabbits. *Livest. Sci.* 146, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2012.02.015>
- PERRIN, B., 2016. Stress et cancer : La fin d'un mythe [WWW Document]. URL https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26463_stress-et-cancer-la-fin-dun-mythe (consulté 10.14.19).
- PERRY, M., 2013. Herboristerie : Enquête sur les principales demandes a l'officine. Université de Lorraine-Pharmacie, Nancy.
- PICKUP, 2004. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27, 813–823.
- PILEJE, 2023. Griffonia : La plante des troubles de l'humeur et du comportement [WWW Document]. URL <https://www.pileje.fr/revue-sante/griffonia> (consulté 2.6.23).
- PILEJE, 2018. Vitamine B6 : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [WWW Document]. URL <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-vitamine-b6> (consulté 2.9.23).
- POLONSKY, W.H., ANDERSON, B.J., LOHRER, P.A., WELCH, G., JACOBSON, A.M., APONTE, J.E., SCHWARTZ, C.E., 1995. Assessment of Diabetes-Related Distress. *Diabetes Care* 18, 754–760. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.6.754>
- POTIER, J., 2015. Etude du rapport bénéfice/risque de l'équithérapie en évaluant les apports bibliographiques récents et l'état de stress des chevaux par l'analyse de paramètres biologiques. Claude Bernard Lyon 1, Lyon.
- POUWER, 2010. Does Emotional Stress Cause Type 2 Diabetes Mellitus? A Review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Discov. Med.* 9, 112–118.
- PURRESENTIEL, 2023, 2023. Qu'est ce qu'un hydrolat ? [WWW Document]. URL <https://fr.puresentiel.com/blogs/conseils/hydrolat-definition> (consulté 2.4.23).
- QUEMOUN, A.-C., 2015. Ma bible de l'Homéopathie, Leduc édition. ed. Leduc, Paris.
- RADAHMADI, M., SHADAN, F., 2006. Effects of stress on exacerbation of diabetes mellitus, serum glucose and cortisol levels and body weight in rats. *Pathophysiology* 13, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2005.07.001>
- RADAT, F., 2013. Stress et migraine. *Rev. Neurol. (Paris)* 169, 406–412. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.11.008>
- RAYMOND, C., LUPIEN, S., 2016. Centre d'étude sur le stress humain. *Mammoth Mag.* 1–14.
- RAZAVI, D., MARCHAL, S., 2008. Chapitre 1 - Facteurs de risques psychologiques, in: *Précis de Psycho-Oncologie de l'adulte*. Elsevier Masson, Paris, pp. 3–20.
- RESEAU REGIONAL DE CANCEROLOGIE PACA CORSE, 2017. L'après cancer [WWW Document]. www.oncopaca.org. URL <http://www.oncopaca.org/fr/page/lapres-cancer> (consulté 1.11.18).
- RIOUX-MILLIOT, S., 2020. Les bienfaits avérés de la musique. *Sci. Avenir*.
- ROBERT, K., 2017. Le stress à fleur de peau [WWW Document]. URL <http://www.e-sante.be/peau-barometre-stress/2/actualite/820#Zfj7Tw1jO3kIJAP8.99> (consulté 12.18.17).
- ROBINSON, DJ., Luthra, M., Vallis, M., 2013. Diabète et santé mentale. *Can. J. Diabetes, Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada* 37, Supplément 5, S459–S465. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.07.025>
- ROCHE, 2017. L'essentiel sur les mucites [WWW Document]. URL <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/mucites-traitement-cancer.html> (consulté 12.15.17).
- ROMIEU, I., TOUILLAUD, M., FERRARI, P., BIGNON, Y.-J., ANTOUN, S., DUCLOS, M., 2012. Physical activity and cancer survival. *Bull. Cancer (Paris)* 979–994. <https://doi.org/10.1684/bdc.2012.1648>
- ROSS, J., 2013. Matière médicale à usage clinique. 120 plantes de la pharmacopée occidentale, Phu-xuan. ed. France.
- ROTH, A., 2014. Le guide des compléments alimentaires en nutrithérapie [WWW Document]. *Lifestyle-Cons.* URL <http://www.lifestyle-conseil.com/nutritherapie-complements-alimentaires/> (consulté 10.11.17).
- SAAB, A., TUNDIS, R., LOIZZO, M., 2012. Antioxydant and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L leaves and seeds essential oils against K562 human chronic myelogenous leukaemia cells. *Nat. Prod. Res.* 26, 1741–1745.
- SALEWSKI, C., LISSNER, A., 2002. Coping with a Chronic Illness – Processes Underlying Perceived Stress and Coping Behavior in Adolescents with Atopic Eczema. *Dermatol. Psychosom. Dermatol. Psychosom.* 3, 132–138. <https://doi.org/10.1159/000066584>
- SAURO, K.M., BECKER, S., 2009. The Stress and Migraine Interaction. *Headache J. Head Face Pain* 49, 1378–1386. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x>
- Savoirs et soins infirmiers, 2009. Stress et processus d'adaptation, EMC Elsevier Masson. ed. Paris.

- SCHEEN, A., SCANTAMBURLO, 2012. Rôle du stress psychosocial dans les maladies complexes. *Rev Med Liège* 67, 234–242.
- SCHIVRE, A., 2015. Impact d'une prise en charge éducative coordonnée proposée par le réseau «Maison du Diabète et de la Nutrition» de Nancy : évolution des critères biomédicaux à 3 ans et des données du bilan éducatif initial. Université de Lorraine, Nancy.
- SEBBAN, 2015. Santé connectée : demain tous médecins ?, Hermann. ed.
- SEGERSTROM, M., 2004. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol. Bull.* 130, 601–630.
- SELYE, H., 1975. *Le stress de la vie : le problème de l'adaptation*. Gallimard, Paris.
- SERVANT, D., 2007. *Gestion du stress et de l'anxiété*, Masson. ed.
- SETBON, P., 2010. 6 ordonnances anti-stress: les meilleurs remèdes de 6 experts. T. Souccar, Vergèze.
- SIMON, D., TRAYNARD, P.Y., 2013. *Education thérapeutique; prévention et maladies chroniques*, 3e édition. ed, Abreges. Elevesier Masson.
- SNDS, 2023a. Système national des données de Santé [WWW Document]. URL <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>
- SNDS, 2023b. Processus d'accès aux données SNDS [WWW Document]. URL <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Processus-d-acces-aux-donnees>
- SOCIETE CANADIENNE DU CANCER, 2017. Traiter les symptômes et les effets secondaires des cancers [WWW Document]. *Trait. Symptômes Eff. Second.* URL <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/?region=qc> (consulté 12.15.17).
- SPECA, M., CARLSON, L.E., GOODEY, E., ANGEN, M., 2000. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom. Med.* 62, 613–622.
- STENSTRÖM, U., GÖTH, A., 2003. Stress management training as related to glycemic control and mood in adults with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 60, 147–152. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(03\)00018-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(03)00018-4)
- SURWIT, R., 2002. Stress Management Improves Long-Term Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25, 30–34.
- SZAFARCZYK, IXARI, 1993. Stress, Données Neurophysiologiques. *L'encephale* XIX.
- SZYMANOWICZ, A., 2011. Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 26, 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2011.03.002>
- UNITE CANCER ET ENVIRONNEMENT, 2019. Stress et cancer [WWW Document]. URL <http://www.cancer-environnement.fr/399-Stress-et-cancer.ce.aspx> (consulté 10.14.19).
- UNITE CANCER ET ENVIRONNEMENT, 2014. Cancer et environnement [WWW Document]. URL <http://www.cancer-environnement.fr/40-Accueil.ce.aspx> (consulté 10.10.14).
- VAN DRIETTE, Y., CORTEN, P., DUQUET, N., DE WULF, I., SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005a. Manuel d'aide aux pharmaciens- Stress et anxiété- Campagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines.
- VAN DRIETTE, Y., CORTEN, P., DUQUET, N., DE WULF, I., SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, 2005b. Manuel d'aide aux médecins généralistes- Stress et anxiété- Campagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines.
- VASSON, MP., 2015. Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine, *Le moniteur des pharmacies*. ed, Pro-Officina. Paris.
- VIALETES, CONTE-DEVOLX, 2013. Le diabète de type 1 « post-traumatique » existe-t-il ? *Médecine Mal. Métaboliques* 7, 379–384. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(13\)70606-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(13)70606-0)
- VIDAL, 2023a. Phytothérapie : Ginseng [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginseng.html> (consulté 2.5.23).
- VIDAL, 2023b. Valériane - Phytothérapie - VIDAL [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/valeriane-valeriana-officinalis.html> (consulté 2.5.23).
- VIDAL, 2022. GRANIONS DE LITHIUM [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/granions-de-lithium-19218.html> (consulté 2.9.23).
- VIDAL, 2020. OLIGOSOL COBALT [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/oligosol-cobalt-92668.html> (consulté 2.9.23).
- VIDAL, 2018. Taurine - Complément alimentaire [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/taurine.html> (consulté 2.9.23).
- VIDAL, 2017a. Aubépine - Phytothérapie [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aubepine-crataegus-laevigata.html> (consulté 2.6.23).

- VIDAL, 2017b. Vidal Oligosol Cuivre [WWW Document]. URL https://www.vidal.fr/Medicament/oligosol-12197-cuivre_oligosol.htm (consulté 2.9.18).
- VIDAL, 2016. Zinc - Complément alimentaire [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html> (consulté 2.9.23).
- VIDAL, 2014a. Phytothérapie : Eleuthérocoque [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/eleutherocoque-eleutherococcus-senticosus.html> (consulté 2.5.23).
- VIDAL, 2014b. Vitamine B6 - Complément alimentaire [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b6-pyridoxine.html> (consulté 2.9.23).
- VIDAL, 2014c. Cuivre - Complément alimentaire [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cuivre.html> (consulté 2.9.23).
- VIDAL, 2012a. Acido cétose diabétique [WWW Document]. Eureka Vidal. URL <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/acidocetose-diabetique.html> (consulté 1.19.18).
- VIDAL, 2012b. Quelles sont les origines de la phytothérapie ? [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html> (consulté 2.4.23).
- VIDAL, 2012c. Plantes en vrac, poudre, extraits... Comment s'y retrouver ? [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/vrac-poudre-extraits.html>
- VIDAL, 2012d. Passiflore - Phytothérapie [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html> (consulté 2.5.23).
- VIDAL, 2012e. Mélisse - Phytothérapie [WWW Document]. URL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html> (consulté 2.6.23).
- VIOLLE N., 2008. Développement et validation de modèles adaptés à la mesure de l'anxiété et du stress chez le rat Wistar. Université Poincaré Nancy I, Nancy.
- VUST, D., 2010. Psychodermatologie et moi-peau. *Psychothérapies* 30, 65. <https://doi.org/10.3917/psys.102.0065>
- WASMER, A., 2006. Stress professionnel et cancer : éléments bibliographiques. Médecine Nancy I, Nancy.
- WIART, Y., 2014. Stress et cancer. De Boeck, Belgique.
- WILLIAMS, K.A., KOLAR, M.M., REGER, B.E., PEARSON, J.C., 2001. Evaluation of a Wellness-Based Mindfulness Stress Reduction intervention: a controlled trial. *Am. J. Health Promot. AJHP* 15, 422–432. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-15.6.422>
- WILLMANN, M., 2012. Modifications végétatives, somatiques et de l'état d'anxiété en réponse à un stress modéré : Influence de caractéristiques individuelles ou situationnelles. Université de Lorraine, Nancy.
- WOELK, H., SCHLAFKE, S., 2010. A multi center, double blind, randomised study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. 2010 17, 94–99.
- ZELEK, L., ZERNIK, N., 2008. *Vivre après un cancer*. Springer, Paris.

Annexe 1 Echelle d'évaluation du réajustement social de Holmes et Rahe (1967).

Rang	Evénements de vie	Valeur
1	Mort du conjoint	100
2	Divorce	73
3	Séparation conjugale	65
4	Période de prison	63
5	Décès d'un parent proche	63
6	Blessure personnelle ou maladie	53
7	Mariage	50
8	Licenciement	47
9	Réconciliation conjugale	45
10	Mise à la retraite	45
11	Changement dans la santé d'un membre de la famille	44
12	Grossesse	40
13	Difficultés sexuelles	39
14	Arrivée d'un nouveau membre dans la famille	39
15	Réadaptation professionnelle	39
16	Modification de la situation financière	38
17	Mort d'un ami proche	37
18	Changement de fonction professionnelle	36
19	Modification du nombre de scènes de ménage	35
20	Hypothèque de plus de 50 000 F	31
21	Saisie d'un bien hypothéqué ou soumis à un emprunt	30
22	Changement de responsabilité dans le travail	29
23	Un fils, une fille, quitte le foyer	29
24	Difficultés avec les beaux-parents	29
25	Succès personnel exceptionnel	28
26	Epouse commençant ou cessant de travailler	26
27	Commencer ou terminer ses études	26
28	Changement de condition de vie	25
29	Changement d'habitudes personnelles	24
30	Difficultés avec le patron	23
31	Changement d'horaires ou de conditions de travail	20
32	Changement de résidence	20
33	Changement d'école	20
34	Changement dans les loisirs	19
35	Changement dans les activités religieuses	19
36	Changement dans les activités sociales	18

37	Hypothèque ou prêt de moins de 50 000 F	17
38	Changement dans les habitudes de sommeil	16
39	Changement du nombre de réunions de famille	15
40	Changement dans les habitudes alimentaires	15
41	Vacances	13
42	Noël	12
43	Infractions mineures à la loi	11

Les 43 items correspondent aux événements de vie avec leur pondération. On remarque que le fait d'être malade n'apparaît qu'au sixième rang.

Interprétations de l'échelle

Si la somme des points se situe entre 1-150, le stress est considéré comme modéré et le risque d'avoir des altérations sur la santé est de 30%

Si le total est compris entre 150-300, le stress est considéré comme élevé et le risque d'avoir des lésions sur la santé est de 50%

Si le résultat est supérieur à 300, le stress est considéré comme très élevé et le risque d'avoir des lésions sur la santé est de 80%

Annexe 2 Echelle *Distress Diabete Scale*

Questionnaire sur la détresse liée au diabète de type 1 (T1-DDS), d'après (BEHAVIORALDIABETES, 2015)

Instructions : Il est parfois difficile de vivre avec le diabète de type 1. Vous trouverez ci-dessus une liste d'éléments stressants ressentis par de nombreux patients atteints de diabète de type 1. En pensant au mois dernier, veuillez indiquer dans quelle mesure chacun des éléments présentés ci-après a pu vous poser problème en entourant le chiffre correspondant. Par exemple, si vous pensez qu'un élément particulier ne vous a pas posé de problème, entourez le chiffre « 1 ». Si un élément vous a posé un grave problème au cours du dernier mois, entourez le chiffre « 6 » (BEHAVIORALDIABETES, 2015).

	Pas de problème	Problème léger	Problème modéré	Problème assez grave	Problème grave	Problème très grave
1 J'ai le sentiment que je ne sais pas prendre en charge mon diabète aussi bien que je le devrais.	1	2	3	4	5	6
2 J'ai l'impression de ne pas faire attention à mon alimentation autant que je le devrais.	1	2	3	4	5	6
3 J'ai l'impression de ne pas remarquer les signes d'hypoglycémie aussi bien qu'avant.	1	2	3	4	5	6
4 J'ai le sentiment que les gens me traitent différemment quand ils apprennent que je suis diabétique.	1	2	3	4	5	6
5 Je suis découragé(e) quand je vois des valeurs d'hyperglycémie que je ne suis pas en mesure d'expliquer.	1	2	3	4	5	6
6 J'ai le sentiment que ma famille et mes amis accordent beaucoup plus d'importance au diabète qu'ils ne le devraient.	1	2	3	4	5	6
7 J'ai le sentiment que je ne peux pas dire à mon médecin ce que je pense vraiment.	1	2	3	4	5	6
8 J'ai l'impression de ne pas prendre assez d'insuline.	1	2	3	4	5	6
9 J'ai le sentiment que je dois toujours avoir trop de fournitures médicales sur moi.	1	2	3	4	5	6
10 J'ai le sentiment que je dois cacher le fait que je suis diabétique.	1	2	3	4	5	6
11 J'ai le sentiment que mes amis et ma famille	1	2	3	4	5	6

s'inquiètent plus de mes hypoglycémies que je ne le voudrais.						
12 J'ai le sentiment que je ne vérifie pas ma glycémie aussi souvent que je le devrais.	1	2	3	4	5	6
13 Malgré tous mes efforts, j'ai le sentiment que je vais développer de graves complications à long terme.	1	2	3	4	5	6
14 J'ai l'impression que mon médecin ne me fournit pas l'aide dont j'ai vraiment besoin pour prendre en charge mon diabète.	1	2	3	4	5	6
15 J'ai peur de subir un épisode d'hypoglycémie grave dans mon sommeil.	1	2	3	4	5	6
16 J'ai l'impression que mon souci de bien m'alimenter contrôle ma vie.	1	2	3	4	5	6
17 J'ai le sentiment que mes amis et ma famille me traitent comme si j'étais plus fragile ou malade que je ne le suis vraiment.	1	2	3	4	5	6
18 J'ai l'impression que mon médecin ne comprend pas vraiment ce que c'est que de vivre avec le diabète.	1	2	3	4	5	6
19 Je suis préoccupé par le fait que mon diabète peut me rendre moins intéressant pour les employeurs.	1	2	3	4	5	6
20 J'ai l'impression que mes amis et ma famille agissent comme des « policiers du diabète » et ça me dérange vraiment.	1	2	3	4	5	6
21 J'ai le sentiment que je dois prendre en charge mon diabète parfaitement.	1	2	3	4	5	6
22 J'ai peur de subir un épisode d'hypoglycémie grave au volant.	1	2	3	4	5	6
23 J'ai l'impression de ne pas bien maîtriser du tout mon alimentation.	1	2	3	4	5	6
24 J'ai l'impression que les gens auront moins d'estime pour moi s'ils apprennent que je suis diabétique.	1	2	3	4	5	6
25 J'ai l'impression que malgré toute ma bonne volonté pour prendre en charge mon diabète, mes efforts ne seront jamais suffisants.	1	2	3	4	5	6
26 J'ai l'impression que mon médecin a des connaissances limitées sur le diabète et sa prise en charge.	1	2	3	4	5	6

27 J'ai le sentiment que je ne serai jamais à l'abri de la possibilité de subir un grave épisode d'hypoglycémie.	1	2	3	4	5	6
28 J'ai le sentiment que je n'accorde pas autant d'attention à la prise en charge de mon diabète que je le devrais.	1	2	3	4	5	6

Résultats : Calculez le score moyen des éléments figurant dans les sous-échelles suivantes.
Total de l'échelle d'évaluation (tous les éléments : de 1 à 28)

Sous-échelle no 1 – Impuissance (5 éléments : 5, 9, 13, 21 et 25)

Sous-échelle no 2 – Détresse liée à la prise en charge (4 éléments : 1, 8, 12 et 28)

Sous-échelle no 3 – Détresse liée à l'hypoglycémie (4 éléments : 3, 15, 22 et 27)

Sous-échelle no 4 – Perceptions sociales négatives (4 éléments : 4, 10, 19 et 24)

Sous-échelle no 5 – Détresse liée à l'alimentation (3 éléments : 2, 16 et 23)

Sous-échelle no 6 – Détresse liée au médecin (4 éléments : 7, 14, 18 et 26)

Sous-échelle no 7 – Détresse liée aux amis et à la famille (4 éléments : 6, 11, 17 et 20)

Échelle d'évaluation de la détresse liée au diabète

Directives : Il peut parfois être difficile de vivre avec le diabète. Le diabète peut entraîner de nombreux problèmes et complications dont la gravité peut varier considérablement. Ces problèmes peuvent aller de complications sans gravité jusqu'à des difficultés importantes entravant la vie quotidienne. On présente ci-dessous deux problèmes que les personnes atteintes de diabète pourraient vivre. Songez au degré où chacun de ces problèmes peut vous avoir causé de la détresse ou vous avoir bouleversé AU COURS DU DERNIER MOIS, puis encerclez le chiffre correspondant. Veuillez noter que nous vous demandons d'indiquer le degré auquel chacun des items peut déranger votre vie, PAS si cet item est simplement vrai pour vous. Si vous considérez qu'un item particulier ne constitue pas un problème pour vous ou ne vous bouleverse pas, vous devriez encerclez le « 1 ». Si cet item est très dérangent pour vous, vous devriez encerclez le « 6 » (BEHAVIORALDIABETES, 2014).

	Pas de problème	Problème léger	Problème modéré	Problème assez grave	Problème grave	Problème très grave
1. J'ai l'impression que le diabète accapare une trop grande partie de mon énergie mentale et physique tous les jours.	1	2	3	4	5	6
2. J'ai l'impression que mon médecin n'en connaît pas suffisamment sur le diabète et les soins pour les diabétiques.	1	2	3	4	5	6
3. Je ressens de la colère, de la peur ou de la dépression quand je pense à la vie avec le diabète.	1	2	3	4	5	6
4. J'ai l'impression que mon médecin ne me donne pas des directives suffisamment claires sur la prise en charge de mon diabète.	1	2	3	4	5	6
5. J'ai l'impression que je ne vérifie pas ma glycémie assez souvent.	1	2	3	4	5	6
6. J'ai l'impression que j'échoue souvent dans la prise en charge de mon diabète.	1	2	3	4	5	6
7. J'ai l'impression que ma famille ou mes amis ne me soutiennent pas suffisamment dans mes efforts pour prendre mon diabète en charge (p. ex., planification d'activités qui ne tiennent pas compte de mon horaire, encouragement à manger les « mauvais » aliments).	1	2	3	4	5	6
8. J'ai l'impression que le diabète contrôle ma vie	1	2	3	4	5	6

9. J'ai l'impression que mon médecin : DR : _____ ne prend pas mes préoccupations au sérieux.	1	2	3	4	5	6
10. Je n'ai pas confiance en ma capacité à prendre mon diabète en charge de jour en jour.	1	2	3	4	5	6
11. J'ai l'impression que je vais finir par avoir des complications graves à long terme, peu importe ce que je fais.	1	2	3	4	5	6
12. J'ai l'impression que je ne suis pas suffisamment mon plan de repas.	1	2	3	4	5	6
13. J'ai l'impression que ma famille ou mes amis ne comprennent pas combien la vie avec le diabète est difficile.	1	2	3	4	5	6
14. Je me sens dépassé(e) par les exigences de la vie avec le diabète.	1	2	3	4	5	6
15. J'ai l'impression que je ne peux pas voir mon médecin suffisamment régulièrement pour mon diabète	1	2	3	4	5	6
16. Je ne suis pas suffisamment motivé(e) pour maintenir la prise en charge de mon diabète.	1	2	3	4	5	6
17. J'ai l'impression que ma famille ou mes amis ne me donnent pas le soutien émotionnel que j'aimerais recevoir d'eux.	1	2	3	4	5	6

CONSIGNES POUR LA NOTATION : L'EDD17 permet d'établir une note globale pour l'échelle de détresse, de même que pour 4 sous-catégories (Fardeau émotionnel, Détresse reliée au médecin, Détresse reliée au régime de vie, Détresse interpersonnelle). Pour établir la note, vous n'avez qu'à additionner les réponses du patient aux items appropriés, puis de diviser la somme par le nombre de questions à l'échelle. Nous considérons qu'une moyenne de trois ou plus à un item (problème moyen) représente un niveau de détresse qui mérite une attention clinique. Mettez un crochet sur la ligne à l'extrême droite si la note moyenne est ≥ 3 pour mettre en évidence un résultat supérieur à la moyenne. Nous suggérons aussi de passer en revue les réponses du patient ou de la patiente à tous les items, sans égard à la note moyenne des items. Il peut s'avérer utile de pousser l'investigation plus loin ou d'entamer une conversation au sujet de n'importe quelle réponse pour laquelle il ou elle a obtenu une note de 3 ou plus.

- A. Fardeau émotionnel : Somme des 5 items (1, 3, 8, 11, 14). Divisée par 5
- B. Détresse reliée au médecin : Somme des 4 items (2, 4, 9, 15). Divisée par 4
- C. Détresse reliée au régime de vie : Somme des 5 items (5, 6, 10, 12, 16). Divisée par 5
- D. Détresse interpersonnelle : Somme des 3 items (7, 13, 17). Divisée par 3

Annexe 3 Les médicaments du diabète (d'après HAS)

Les biguanides

Contre-indications

- La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale. Le débit de filtration glomérulaire doit être évalué avant la mise en place du traitement, et contrôlé 1 fois/an chez les sujets ayant une fonction rénale normale, et 2 à 4 fois/an chez ceux dont la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale et chez les diabétiques âgés.
- La metformine est également contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, d'antécédent d'infarctus du myocarde récent, d'insuffisance hépatocellulaire, d'intoxication alcoolique aiguë ou d'alcoolisme chronique, et pendant la grossesse et l'allaitement.
- La metformine doit être interrompue 48 heures avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.
- La metformine doit être arrêtée avant ou au moment d'un examen nécessitant l'administration de produits de contraste iodés, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Effets indésirables

Un mésusage de la metformine a été identifié, que ce soit dans le non-respect des contre-indications ou dans la non-prise en compte des mises en garde du résumé des caractéristiques du produit.

- L'effet indésirable le plus fréquent est la survenue de troubles gastrointestinaux, (diarrhée notamment) ayant pour conséquence un frein à l'observance. La metformine est prescrite en 2 ou 3 prises par jour, au cours ou à la fin des repas principaux afin de minimiser cet effet.
- L'effet indésirable le plus grave est l'acidose lactique⁵³. Le principal mécanisme déclenchant est une hypoperfusion rénale (déshydratation secondaire à un état infectieux, à des troubles digestifs ou à un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien) chez un sujet ayant une altération de la fonction rénale et traité par diurétique et/ou inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou antagoniste de l'angiotensine II.



Pour info

L'acidose lactique doit être systématiquement évoquée face à des signes non spécifiques tels que des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, etc.), une dyspnée, des crampes musculaires, une asthénie sévère ou une anorexie. Si de tels signes apparaissent au cours d'un traitement par metformine jusque-là bien toléré, il doit être recommandé d'arrêter le traitement, au moins de façon temporaire, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une acidose lactique. L'éventuelle reprise du traitement doit être extrêmement prudente, et ne peut être entreprise qu'après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale et de l'absence de persistance d'un facteur favorisant l'acidose lactique.

Les sulfamides hypoglycémiantes

Interactions médicamenteuses

De nombreux médicaments interagissent avec les sulfamides hypoglycémiantes, et sont capables de potentialiser ou d'antagoniser leur action. En particulier certains médicaments potentialisent leurs effets et majorent le risque de survenue d'une hypoglycémie : miconazole, phénylbutazone, bêtabloquants, fluconazole.

Contre-indications

Les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vie longue et les formes galéniques à libération prolongée sont contre-indiqués chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

Autres contre-indications : la grossesse, l'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m², l'insuffisance hépatocellulaire.

Effets indésirables

Une augmentation significative du poids est observée avec les sulfamides hypoglycémiants.

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants.

- Les sujets en insuffisance rénale sont les plus exposés ainsi que les sujets âgés.
- Les facteurs connexes sont liés à : la longue durée d'action de certains sulfamides hypoglycémiants, la prise de boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la prise de médicaments potentialisateurs, une hépatopathie.

Les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiants s'observent préférentiellement en fin d'après-midi et au milieu de la nuit. Il est donc important de contrôler la glycémie vers 18 heures, notamment en cas de fringales de fin d'après midi.



Pour info

Les sujets diabétiques traités par sulfamides hypoglycémiants doivent être informés :

- des symptômes annonçant une hypoglycémie : sueurs, asthénie, troubles de l'attention, tremblements, vertiges, sensation de faim, troubles du comportement ;
- de la nécessité d'apports réguliers en glucides au cours du traitement.

Ils doivent également être informés sur les autres facteurs d'hypoglycémie : interactions médicamenteuses, alcool, activité physique, insuffisance rénale, etc.

Les glinides

Précautions d'emploi

Compte tenu des caractéristiques pharmacologiques des glinides, le répaglinide doit être administré en une prise avant chaque repas.

Contre-indications

Les glinides ne sont pas recommandés après 75 ans, en raison de l'absence d'étude spécifique (recommandations HAS 2014).

Effets indésirables

Les effets secondaires sont à type : d'hypoglycémies mineures, d'infections des voies aériennes supérieures, de sinusite, de constipation, d'arthralgies, de céphalées et de vomissements.

Les inhibiteurs des alphaglucohydrolases

Contre-indications

Les contre-indications des inhibiteurs des alphaglucohydrolases sont une hypersensibilité à la molécule, certaines pathologies digestives (trouble de la digestion et de l'absorption, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, antécédents de syndrome subocclusif, hernie inguinale), l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 25 ml/min/1,73 m²), la grossesse et l'allaitement, l'enfant âgé de moins de 15 ans.

Effets indésirables

Les effets indésirables des inhibiteurs des alphaglucohydrolases sont à type de troubles digestifs (flatulences, diarrhées) responsables d'une observance médiocre au traitement.

Il n'y a pas de variation pondérale significative ni de de risque d'hypoglycémie

Précautions d'emploi

Les comprimés peuvent être croqués avec la première bouchée de nourriture ou avalés au début de chacun des 3 repas.

Les gliptines inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP-4)

Contre-indications

Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère ou d'insuffisance hépatocellulaire.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont à type :

- de rhinopharyngites, d'infections urinaires, de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), de sensations vertigineuses et de céphalées ;
- de réactions d'hypersensibilités : choc anaphylactique, œdème de Quincke, éruptions cutanées ;
- de pancréatite aiguë⁵⁴ et de troubles musculosquelettiques (œdème localisé, arthralgie) ;
- avec la sitagliptine : altération de la fonction rénale, incluant l'insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois la dialyse) et le risque de neurotoxicité (tremblements, ataxie) ;
- avec la vildagliptine : dysfonctionnement hépatique (contre-indication si les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) sont supérieurs à 3 fois la normale avant traitement), réactions cutanées exfoliatives ou bulleuses ;
- avec la saxagliptine : diminution du nombre de lymphocytes, très rares cas de thrombopénie modérée.

Précautions d'emploi

Surveillance de la fonction hépatique tous les 3 mois la première année, puis régulièrement.
Interactions médicamenteuses nombreuses, à vérifier au cas par cas.

Les incrétinomimétiques⁵⁵ ou analogues du glucagon-like peptide (GLP-1)

Contre-indications

Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Effets indésirables⁵⁶

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastrointestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et ralentissement du transit, voire occlusion avec le liraglutide).

- Les céphalées, les rhinopharyngites et les réactions au site d'injection sont fréquentes également (accentuées en cas de sécrétion d'anticorps anti-analogues du GLP1 par le sujet diabétique).
- Des hypoglycémies mineures, en particulier en association avec les sulfamides hypoglycémiant (les hypoglycémies sévères sont rares).

Les autres effets indésirables observés sont à type de :

- réactions d'hypersensibilité : choc anaphylactique, œdème de Quincke, éruptions cutanées ;
- pancréatite aiguë et d'insuffisance rénale aiguë, de perte de poids rapide (> 1,5 kg/semaine).

Précautions d'emploi

L'exénatide et le liraglutide sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en association (bithérapie ou trithérapie), avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

L'exénatide peut être prescrit en association avec une insuline basale dans certains cas.

Des interactions médicamenteuses avec les anticoagulants ont été rapportées.

54. Une évaluation par les autorités de santé européennes est en cours en 2013 sur le risque de pancréatite aiguë et de métaplasies des canaux pancréatiques chez les sujets ayant un diabète de type 2 traités par les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Diabète de type 2 : nouvelles données sur le risque pancréatique chez les patients diabétiques traités par les incrétinomimétiques. Point d'information. Saint-Denis: ANSM; 2013.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diabete-de-type-2-nouvelles-donnees-sur-le-risque-pancreatique-chez-les-patients-diabetiques-traites-par-les-incrétinomimétiques-Point-d-information>.

55. Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors de l'absorption des nutriments (c'est le repas qui déclenche leur libération). Elles stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent la sécrétion de glucagon, ralentissent la vidange gastrique et induisent la sensation de satiété.

56. La surveillance de ces molécules se poursuit dans le cadre d'un plan de gestion des risques européen et d'études post-inscription.

Les insulines

Deux types d'insuline sont disponibles : les insulines humaines et les analogues de l'insuline.

L'insuline peut être d'action rapide, intermédiaire ou lente.

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus courant est une réaction au niveau du site d'injection de l'insuline.

Les autres types d'effets indésirables sont l'hypoglycémie, la prise de poids et plus rarement une réaction allergique.

Les hypoglycémies sont liées à une inadéquation entre la dose d'insuline injectée, les apports glucidiques alimentaires et les dépenses énergétiques. Elles sont un effet secondaire sévère. Aucune différence significative n'a été observée entre les différentes formes d'insuline en ce qui concerne le risque d'hypoglycémie, mais le moment de survenue de l'hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées. La prévention et la correction des hypoglycémies doivent faire l'objet d'une éducation du patient et de son entourage.

Précautions d'emploi

La prévention et la correction des hypoglycémies sous insuline nécessitent une éducation du patient et de son entourage lors de la mise en route de l'insulinothérapie. Elle comprend notamment l'autosurveillance glycémique et l'adaptation des doses.

Les insulines intermédiaires seules ou mélangées à un analogue rapide sont sous forme de suspension dans un stylo injecteur qui doivent être remués avant injection, afin d'homogénéiser la suspension. Si cela n'est pas fait, il y a un risque de variabilité pharmacocinétique accrue.

Annexe 4 Cibles retenues pour étude SNIIRAM

Cible 1: Patients diabétiques traités par insuline

(Codes CIP)

Insulines d'action rapide

ACTRAPID	3400936120112
ACTRAPID PENFILL	3400936118270
UMULINE RAPIDE cartouche	3400934038563
UMULINE RAPIDE flacon	3400933523664

Analogues de l'insuline d'action rapide

APIDRA cartouche et stylo	3400936569423	3400937722001			
APIDRA flacon	3400936518094				
HUMALOG cartouche et stylo	3400934373930	3400930000854	3400938510980	3400938511062	3400938511123
HUMALOG flacon	3400934142680				
NOVORAPID cartouche et stylo	3400935527400	3400935259219	3400927714573		
NOVORAPID flacon	3400935259097				

Insulines d'action intermédiaire

INSULATARD 100 UI/ml flacon	3400936120280		
INSULATARD cartouche et stylo	3400936118331	3400936120921	3400936119970
UMULINE NPH cartouche et stylo	3400934038792	3400934878824	
UMULINE NPH flacon	3400933523435		

Analogues de l'insuline d'action intermédiaire à début d'action rapide

HUMALOG MIX cartouche et stylo	3400934944512	3400934944680		
NOVOMIX	3400935676641	3400935495259	3400937024297	3400937165327

Insulines d'action intermédiaire à début d'action rapide

MIXTARD 30 100 UI/ml flacon	3400936120341	
UMULINE PROFIL cartouche et stylo	3400934039454	3400934878244
UMULINE PROFIL flacon	3400933523084	

Analogues de l'insuline d'action lente

ABASAGLAR cartouche et stylo	3400930016213	3400930016169	
LANTUS cartouche et stylo	3400935463203	3400937722988	
LANTUS flacon	3400935946492		
LEVEMIR	3400936511811	3400936511989	3400936512061
TOUJEO	3400930016671		

Cible 2: Patients diabétiques traités par voie orale

(Codes CIP)

Antidiabétiques oraux : biguanides

GLUCOPHAGE	3400930448021	3400937224611	3400935281678	3400937204859
METFORMINE	3400949794980	3400949796182	3400949791620	3400949792511
	3400936894624	3400937308748	3400936753365	3400937308458
	3400936122581	3400936122871	3400936122932	3400936123243
	3400936737228	3400937841207	3400927564239	3400927564529
	3400935601711	3400935602312	3400927967184	3400927968136
	3400927974397	3400927974977	3400935323415	3400937303484
	3400936753365	3400937308458	3400922152134	3400949800308
	3400936501935	3400938523188	3400938653212	3400938653441
	3400936501126	3400937227681	3400939717210	3400939717449
	3400927970207	3400927971785	3400939702889	3400939703480
	3400936671010	3400936670877	3400941587030	3400941587559
	3400922086965	3400922152363	3400938010251	3400949125777
	3400938831290	3400938831580	3400939251127	3400939252018
	3400939718101	3400939717968	3400936161382	3400937289665
	3400939705903	3400939706504	3400937946094	3400938007589
	3400941581984	3400941582356	3400949123766	3400939255149
	3400949126439	3400949120406	3400939252995	3400939253947
	3400939718330	3400939718620	3400936161214	3400937289436
	3400936708990	3400936709072	3400938129748	3400938130058
	3400941583995	3400941584428	3400936890312	3400937377355
	3400949121175	3400949123018		
STAGID	3400931927679	3400931927501		

Antidiabétiques oraux : sulfamides hypoglycémiantes

AMAREL	3400934210211	3400936685147	3400934210389	3400936685666
	3400934210440	3400936686038	3400934210501	3400936686557
DAONIL	3400930280973	3400937200608	3400930281055	
DIAMICRON	3400933823443	3400933814687	3400933823382	3400949016228
	3400949016396	3400949020010	3400949022779	3400949000418
	3400949000241			
GLIBENCLAMIDE	3400938980943	3400939082721	3400938982664	3400937321174
	3400937321464	3400937407083	3400938577709	3400938577648
	3400937765343	3400937826877	3400937765572	3400937765633
	3400938025101	3400938024678	3400938024210	3400938023039
	3400938023787	3400938023329	3400938752946	3400936820814
	3400938753318	3400936820982	3400937016254	
GLIBÉNÈSE	3400931544883	3400931544654		
GLICLAZIDE	3400949145300	3400949144587	3400949144709	3400935637321

GLICLAZIDE (suite)	3400927730023	3400927729652	3400927729881	3400937529013	
	3400936818453	3400936818514	3400938565522	3400938564631	
	3400935823106	3400941899973	3400939049892	3400939050034	
	3400937529242	3400927516962	3400927368868	3400927368929	
	3400938564921	3400926910891	3400926911324	3400937288606	
	3400941899973	3400939049892	3400939050034	3400927586231	
	3400927370649	3400927370878	3400938568714	3400938567991	
	3400936145306	3400936145474	3400949723782	3400949722891	
	3400927586750	3400937842846	3400934902819	3400934902987	
	3400938568134	3400937733755	3400935105752	3400935105813	
	3400949723034	3400936745780	3400936745841	3400949737970	
	3400938554175	3400938554236	3400930010822	3400930010853	
	3400938567014	3400949142927	3400949143177	3400938563801	
	3400949737161	3400949737390	3400935253293	3400935253354	
	3400938563160	3400938563399			
	GLIMÉPIRIDE	3400938845778	3400921672534	3400938846201	3400921672763
		3400937190688	3400937190978	3400939652580	3400939652641
3400922065274		3400922065625	3400922064093	3400922064444	
3400937480871		3400937492829	3400937481014	3400937492768	
3400938260311		3400938260489	3400938260540	3400938260601	
3400938846720		3400921672824	3400938847321	3400921672992	
3400939652290		3400939652351	3400939653990	3400939654072	
3400937659383		3400937659673	3400937658553	3400937658843	
3400937481243		3400937492539	3400938016284	3400938016574	
3400938261080		3400938261141	3400938261202	3400938261370	
3400937584531		3400937584999	3400937582520	3400937582810	
3400939653242		3400939653303	3400937471657	3400937471947	
3400937657433		3400937657891	3400937658904	3400937659215	
3400938016925		3400938017236	3400938017694	3400938017984	
3400937584012		3400937584302	3400937583060	3400937583350	
3400937472258		3400937472548	3400937472838	3400937479981	
3400937469067		3400937469357	3400937469647	3400937469937	
3400938018295		3400938018585	3400937052733	3400937061957	
3400937186896		3400937187268	3400937092425	3400937189620	
3400937480291		3400937480581	3400922062723	3400922063034	
3400937470995		3400937471367	3400937470247	3400937470537	
3400937062329		3400937063098	3400937062787	3400937118712	
3400937189910		3400937190398	3400937480642	3400937492997	
3400922063492	3400922063782	3400937063210	3400937118880		
GLIPIZIDE	3400934897054				
HÉMI-DAONIL	3400931650263				
MINIDIAB	3400931527275	3400931527046			
OZIDIA	3400933954185	3400933953935			

Recherche d'une consommation régulière d'anxiolytique

(Codes CIP)

Anxiolytiques : benzodiazépines

ALPRAZOLAM	3400937800853	3400937800914	3400949695317	3400949695256
	3400934837661	3400956181995	3400935829597	3400935817303
	3400934563218	3400957667061	3400934563157	3400957666989
	3400936209503	3400936210042	3400936584150	3400936582897
	3400934857591	3400934857423	3400936209671	3400936209961
	3400934832529	3400956182138	3400936429055	3400936429116
	3400935817822	3400935817761		
BROMAZÉPAM	3400927713972	3400936106734	3400930008102	3400934772283
	3400938554465	3400934883507	3400936583320	3400937920360
	3400936743489	3400934883675		
DIAZÉPAM	3400932531158	3400932531097	3400932530908	
LEXOMIL	3400956195374	3400931742845		
LORAZÉPAM	3400934043826	3400933651565		
LYSANXIA	3400931836629	3400933116866	3400932610723	
NORDAZ	3400932729579	3400932729630		
PRAZÉPAM	3400935339843	3400935339492	3400939755120	
SÉRESTA	3400935887559	3400957896188	3400955337065	3400930959695
TÉMESTA	3400935746931	3400931489962		
TRANXÈNE	3400937701358	3400955900351	3400955409366	3400932430161
	3400936298859	3400956536238	3400934758157	3400937701297
	3400955900290			
URBANYL	3400931813736	3400932520732	3400931723806	
VALIUM ROCHE	3400931113034	3400931112433	3400931112723	3400955443605
	3400931112891	3400931112662		
VÉRATRAN	3400932606702	3400932606641		
VICTAN	3400932403028			
XANAX	3400955421832	3400932644490	3400955422082	3400932644551
	3400955422143			

Autres anxiolytiques

ATARAX	3400955193104	3400930081372	3400930081433	
HYDROXYZINE	3400927899195	3400927898075	3400930006238	3400930006344
	3400927895814	3400936135659	3400927896873	3400930006467
	3400927894633			
BUSPIRONE	3400934802591	3400937665537		
COVATINE	3400933722517			
STRESAM	3400932285778			

Éléments minéraux : magnésium

MAG 2	3400934609084	3400934608773	3400936382237	3400933258207
MAGNÉ B6	3400931250098			
MAGNÉSIUM/VITAMINE B6	3400938535884	3400938533705		
MAGNÉSPASMYL	3400930643839	3400930644089		
MAGNEVIE B6	3400949890545	3400936326866		
MÉGAMAG	3400949643509	3400949172672		
SARGEMAG	3400936907904			
SPASMAG	3400932369096	3400932926350		
UVIMAG B6	3400932896790			

Homéopathie

BIOMAG AGRUMES	3400934025785			
GELSEMIUM COMPLEXE No 70	3400933704827			
L 72	3400930603338			

NERVOPAX	3400932020690	
QUIÉTUDE	3400935272515	
SÉDATIF PC	3400931233879	3400921896510
STRESSDORON	3400939307800	
ZENALIA	3400936096707	

Oligoéléments

GRANIONS DE MAGNÉSIUM	3400936667457	
OLIGOSOL MAGNÉSIUM	3400937546850	
OLIGOSOL MANGANÈSE-COBALT	3400937547390	
OLIGOSOL PHOSPHORE	3400930752050	

Phytothérapie

BIOCARDE	3400930116593	
CARDIOCALM	3400930187791	3400937415187
OMEZELIS	3400934351358	3400934243387
PASSIFLORINE	3400930788189	
SYMPATHYL	3400934862106	
EUOHYTOSE	3400932897162	
SPASMINE	3400930987490	3400937457811
TRANQUITAL	3400934097355	

Annexe 5 Résultats détaillés issus de l'enquête Sniiram

Tableau : Consommation régulière d'anxiolytiques (au moins 3 délivrances) dans la population générale, en lorraine, en 2015

Départements	Patients sous anxiolytiques	Population RG + SLM	Pourcentage
Meurthe-et-Moselle	37 449	537 523	6,97%
Meuse	10 560	140 085	7,54%
Moselle	57 472	860 964	6,68%
Vosges	20 693	275 315	7,52%
Lorraine	126 174	1 813 887	6,96%

Tableau : Dénombrement des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'ADO en officine de ville en Lorraine, en 2015

Départements	N	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Meurthe-et-Moselle	27 389	29.90	27 389	29.90
Meuse	6 985	7.63	34 374	37.53
Moselle	42 404	46.30	76 778	83.82
Vosges	14 817	16.18	91 595	100.00

Tableau : Dénombrement des patients sous ADO ayant eu ou non au moins 3 délivrances d'anxiolytiques, en 2015

Départements		au moins 3 délivrances d'anxiolytiques		Total
		non	oui	
Meurthe-et-Moselle	Fréquence (N)	23 829	3 560	27 389
	<i>%ligne</i>	87.00	13.00	
	<i>%colonne</i>	30.21	28.01	
Meuse	Fréquence (N)	5 939	1 046	6 985
	<i>%ligne</i>	85.03	14.97	
	<i>%colonne</i>	7.53	8.23	
Moselle	Fréquence (N) ^o	36 424	5 980	42 404
	<i>%ligne</i>	85.90	14.10	
	<i>%colonne</i>	46.17	47.04	
Vosges	Fréquence (N)	12 691	2 126	14 817
	<i>%ligne</i>	85.65	14.35	
	<i>%colonne</i>	16.09	16.72	
Lorraine	Fréquence (N)	78 883	12 712	91 595
	<i>Percent</i>	86.12	13.88	

Tableau : Dénombrement des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'INSULINE en officine de ville en Lorraine, en 2015

Départements	N	Pourcentage	N cumulatif	Pourcentage Cumulatif
Meurthe-et-Moselle	8 258	32.13	8 258	32.13
Meuse	2 332	9.07	10 590	41.20
Moselle	11 451	44.55	22 041	85.76
Vosges	3 661	14.24	25 702	100.00

Tableau : Dénombrement des patients sous INSULINE ayant eu ou non au moins 3 délivrances d'anxiolytiques, en 2015

Départements		au moins 3 délivrances d'anxiolytiques		Total
		non	oui	
Meurthe-et-Moselle	Fréquence (N)	7 006	1 252	8 258
	<i>%ligne</i>	84.84	15.16	
	<i>%colonne</i>	32.61	29.66	
Meuse	Fréquence (N)	1 914	418	2 332
	<i>%ligne</i>	82.08	17.92	
	<i>%colonne</i>	8.91	9.90	
Moselle	Fréquence (N)	9 566	1 885	11 451
	<i>%ligne</i>	83.54	16.46	
	<i>%colonne</i>	44.53	44.66	
Vosges	Fréquence (N)	2 995	666	3 661
	<i>%ligne</i>	81.81	18.19	
	<i>%colonne</i>	13.94	15.78	
Lorraine	Fréquence (N)	21 481	4 221	25 702
	<i>Percent</i>	83.58	16.42	

Tableau : Dénombrement des patients ayant eu au moins 3 délivrances d'anxiolytiques en officine de ville en Lorraine, en 2015

Départements	N	Pourcentage	N cumulatif	Pourcentage cumulatif
Meurthe-et-Moselle	37 449	29.68	37 449	29.68
Meuse	10 560	8.37	48 009	38.05
Moselle	57 472	45.55	105 481	83.60
Vosges	20 693	16.40	126 174	100.00

Annexe 6 Xhi 2 de comparaison, analyse des résultats de l'étude SNIIRAM

Tests du Xhi deux de comparaison :

Soit $N(54)$ = population générale en Meurthe-Et-Moselle = 537523

$p(54)$ = pourcentage de patients traités par anxiolytiques en Meurthe-Et-Moselle = 0.0697

$N(ADO54)$ = patients sous ADO en en Meurthe-Et-Moselle = 27389

$p(ADO54)$ = pourcentage de patients sous ADO traités par anxiolytiques en Meurthe-Et-Moselle = 0.13

H_0 = hypothèse nulle : $p(54) = p(ADO54)$ avec ddl (degré de liberté)= 1 et α (seuil de signification) = 5%

Effectifs observés : $O_1 = 3560$; $O_2 = 23829$ avec O_1 : nombre de patients sous ADO traités par anxiolytiques en Meurthe-Et-Moselle et O_2 : nombre de patients sous ADO en Meurthe-Et-Moselle non traités par anxiolytiques

Effectifs calculés $C_1 = N(ADO54) * p(54) = 1909$; $C_2 = N(ADO54) * (1-p(54)) = 25480$

$O_1, O_2, C_1, C_2 \geq 5$ on peut donc appliquer : $X^2 = \frac{(O_1 - C_1)^2}{C_1} + \frac{(O_2 - C_2)^2}{C_2}$

$X^2 = 1534.85 \geq 3.84$ (valeur X_0 limite lue dans table pour ddl = 1 et $\alpha = 5\%$)

$X^2 \geq 3.84$: On rejette H_0 : il y a donc une différence significative entre $p(54)$ et $p(ADO54)$

En Meurthe et Moselle, le pourcentage de patients sous ADO traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

Soit $N(54)$ = population générale en Meurthe-Et-Moselle = 537523

$p(54)$ = pourcentage de patients traités par anxiolytiques en Meurthe-Et-Moselle = 0.0697

$N(I54)$ = patients sous Insuline en Meurthe-Et-Moselle = 8258

$p(I54)$ = pourcentage des patients traités par anxiolytiques sous Insuline en Meurthe-Et-Moselle = 0.1516

H_0 = hypothèse nulle : $p(54) = p(I54)$ avec ddl (degré de liberté)= 1 et α (seuil de signification) = 5%

Effectifs observés : $O_1 = 1252$; $O_2 = 7006$ avec O_1 : nombre de patients sous insuline traités par anxiolytiques en Meurthe-Et-Moselle et O_2 : nombre de patients sous insuline en Meurthe-Et-Moselle non traités par anxiolytiques

Effectifs calculés $C_1 = N(I54) * p(54) = 575.58$; $C_2 = N(I54) * (1-p(54)) = 7682.42$

$O_1, O_2, C_1, C_2 \geq 5$ on peut donc appliquer :
$$X^2 = \frac{(O_1 - C_1)^2}{C_1} + \frac{(O_2 - C_2)^2}{C_2}$$

$X^2 = 854.5 \geq 3.84$ (valeur X_0 limite lue dans table pour ddl = 1 et $\alpha = 5\%$)

$X^2 \geq 3.84$: On rejette H_0 : il y a donc une différence significative entre p(54) et p(154)

En Meurthe et Moselle, le pourcentage de patients sous insuline traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

Soit N(LOR) = population générale en Lorraine = 1813887

p(LOR) = pourcentage de patients traités par anxiolytiques en Lorraine = 0.0696

N(ADO) = patients sous ADO en Lorraine = 27389

p(ADO) = pourcentage des patients sous ADO traités par anxiolytiques en Lorraine = 0.1388

H_0 = hypothèse nulle : p(LOR) = p(ADO) avec ddl (degré de liberté) = 1 et α (seuil de signification) = 5%

Effectifs observés : $O_1 = 12712$; $O_2 = 7888$ avec O_1 : nombre de patients sous ADO traités par anxiolytiques en Lorraine et O_2 : nombre de patients sous ADO en Lorraine non traités par anxiolytiques

Effectifs calculés $C_1 = N(ADO) * p(LOR) = 6375$; $C_2 = N(ADO) * (1 - p(LOR)) = 8522$

$O_1, O_2, C_1, C_2 \geq 5$ on peut donc appliquer :
$$X^2 = \frac{(O_1 - C_1)^2}{C_1} + \frac{(O_2 - C_2)^2}{C_2}$$

$X^2 = 6770 \geq 3.84$ (valeur X_0 limite lue dans table pour ddl = 1 et $\alpha = 5\%$)

$X^2 \geq 3.84$: On rejette H_0 : il y a donc une différence significative entre p(LOR) et p(ADO)

En Lorraine, le pourcentage de patients sous ADO traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

Soit N(LOR) = population générale en Lorraine = 1813887

p(LOR) = pourcentage de patients traités par anxiolytiques en Lorraine = 0.0696

N(I) = patients sous Insuline en Lorraine = 25702

$p(I)$ = pourcentage des patients traités par anxiolytiques sous Insuline en lorraine = 0.1642

H_0 = hypothèse nulle : $p(54) = p(154)$ avec ddl (degré de liberté) = 1 et α (seuil de signification) = 5%

Effectifs observés : $O_1 = 4221$; $O_2 = 21481$ avec O_1 : nombre de patients sous insuline traités par anxiolytiques en Lorraine et O_2 : nombre de patients sous insuline en Lorraine non traités par anxiolytiques

Effectifs calculés $C_1 = N(I) * p(LOR) = 179$; $C_2 = N(I) * (1-p(LOR)) = 23913$

$O_1, O_2, C_1, C_2 \geq 5$ on peut donc appliquer :
$$\chi^2 = \frac{(O_1 - C_1)^2}{C_1} + \frac{(O_2 - C_2)^2}{C_2}$$

$\chi^2 = 91519 \approx 3.84$ (valeur χ_0 limite lue dans table pour ddl = 1 et $\alpha = 5\%$)

$\chi^2 \geq 3.84$: On rejette H_0 : il y a donc une différence significative entre $p(LOR)$ et $p(I)$

En Lorraine, le pourcentage de patients sous insuline traités par anxiolytiques est significativement plus grand que le pourcentage de patients traités par anxiolytiques.

Annexe 7 Extraits du plan cancer 2009, (MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE et al., 2013)

Mesure 25 : Développer une prise en charge sociale personnalisée et accompagner l'après cancer

Actions : 25.1 Généraliser les actions d'évaluation sociale dans le cadre du dispositif d'annonce et intégrer un volet social dans le Programme personnalisé de soins (PPS).

25.2 Proposer à chaque patient une consultation sociale en cours de traitement afin d'évaluer la mise en œuvre du volet social du PPS et de préparer l'après cancer.

25.3 Expérimenter la mise en œuvre d'un programme personnalisé de l'après cancer (PPAC).

25.4 Se doter de critères médicaux relatifs à la sortie d'ALD et prendre les mesures nécessaires pour assurer le financement d'une surveillance médicale régulière après la sortie d'ALD, dans les cas où cette surveillance reste nécessaire.

25.5 Permettre la prise en charge des implants supports de prothèses dentaires et maxillo-faciales dans la réhabilitation prothétique des patients traités pour des cancers de la cavité buccale, des maxillaires ou des tissus attenants.

Mesure 26 : Se doter des moyens et outils nécessaires au développement de l'accompagnement social personnalisé.

Mesure 27 : Améliorer les réponses aux possibles situations de handicap ou de perte d'autonomie transitoires ou définitives liées au cancer.

Mesure 28 : Améliorer l'accès des personnes malades et guéries aux assurances et au crédit.

Mesure 29 : Lever les obstacles à la réinsertion professionnelle des personnes atteintes de cancer.



Mesure 30 : Créer un observatoire sociétal des cancers.

Annexe 8 Extraits de la Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030
(MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION, 2021)

<p>ACTION II.1 DÉVELOPPER LA RECHERCHE POUR DIMINUER LES SÉQUELLES ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE DES PERSONNES Objectif : Mieux connaître les séquelles liées à la maladie et les effets secondaires des traitements afin de les prévenir lorsque c'est possible et de les traiter le plus efficacement le cas échéant.</p>
<p>ACTION II.5 ASSURER L'ACCÈS RAPIDE À UNE OFFRE DE RÉHABILITATION FONCTIONNELLE ET DE RECONSTRUCTION POST-TRAITEMENT Objectif : Faciliter le recours des patients concernés, et leur décision éclairée, à la reconstruction après un traitement du cancer, notamment du sein ou ORL, mais également ostéoarticulaire ou relatif à d'autres localisations – vulve, vagin, testicule, voies urinaires et digestives (fermetures de stomies, restauration de la continence), peau – dans des conditions de qualité et de délais satisfaisantes.</p>
<p>ACTION II.6 GARANTIR LA QUALITÉ, L'ACCESSIBILITÉ ET L'ÉVOLUTIVITÉ DE L'OFFRE DE SOINS DE SUPPORT Objectif : Améliorer l'accompagnement global du patient afin de : - à court terme, lui permettre de mieux supporter cette période et de tirer le bénéfice maximal des traitements, - à plus long terme, réduire les séquelles et favoriser le retour à une vie la plus proche possible de ce qu'elle aurait pu être sans la survenue du cancer.</p>
<p>ACTION II.8 ROMPRE L'ISOLEMENT DES PERSONNES Objectif : Proposer aux patients des dispositifs d'accompagnement global, couvrant toutes les dimensions de la personne (physique, psychique, socio-économique), plus agiles, centrés sur la réponse à leurs besoins et mobilisant le numérique.</p>
<p>ACTION II.9 METTRE EN PLACE UN SUIVI PERSONNALISÉ ET GRADUÉ ENTRE LA VILLE ET L'HÔPITAL Objectif : Proposer aux patients une organisation plus efficace de leur suivi, adaptée à leurs besoins, centré sur le patient et son médecin traitant, partagée entre les professionnels de santé de ville, les professionnels de santé hospitaliers et les professionnels sociaux et médicosociaux</p>
<p>ACTION II.11 ASSURER UNE INFORMATION UTILE ET SIMPLIFIER LES DÉMARCHES POUR FACILITER LES PARCOURS DE VIE Objectif : Diffuser et améliorer l'information aux personnes sur leurs droits, faciliter l'accès et assurer l'effectivité des droits et prestations à toutes les étapes du parcours</p>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12/09/2023

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : INVERNIZZI Adeline.</p> <p><u>Sujet</u> : « Prise en charge à l'officine du stress lié aux pathologies chroniques. Exemple dans deux pathologies chroniques : diabète et cancers »</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Nathalie Thilly, Enseignant-chercheur. Directeur : François Dupuis, Enseignant-chercheur.</p> <p>Juges :</p> <p>Laëtitia Chezeau, Pharmacien en officine. Charlène Moresi, Pharmacien en officine.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : François Dupuis, visa de validation le 09/03/2023.</p> <p>Président de jury : Nathalie Thilly, visa de validation le 09/03/2023.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 09/03/2023.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p> <p align="center">Nancy, le 20.8.23</p> 	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Hélène BOULANGER</p>  <p>N° d'enregistrement : 13 114 C</p>

N° d'identification :

TITRE

**Prise en charge à l'officine du stress lié aux pathologies chroniques
Exemple dans deux pathologies chroniques : diabète et cancers**

Thèse soutenue le 12/09/2023

Par Adeline INVERNIZZI

RESUME :

L'objectif de ce travail est d'améliorer la qualité de vie et la prise en charge à l'officine des patients atteints de pathologie chronique. Après avoir redéfini le stress en différenciant ses causes de ses conséquences, la réaction physiologique de stress sera détaillée et différenciée du processus pathologique de stress chronique. Les effets pathologiques du stress apparaissant dès qu'il devient chronique.

Cette thèse prend en exemple deux pathologies chroniques pour étudier les imbrications entre le stress et les maladies dites chroniques. D'une part, la pathologie diabétique : pathologie chronique la plus fréquente en France. D'autre part, les pathologies cancéreuses dont la prise en charge officinale est de plus en plus fréquente.

Le caractère stressant du diabète a été mis en évidence par l'étude statistique SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie). Cette étude est une étude statistique sur la consommation médicamenteuse des patients diabétiques en Lorraine réalisée grâce à la base de données de la DRSM Grand Est. On recherche les pourcentages de consommation régulière d'anxiolytiques et de spécialités à propriétés anti-stress chez les patients ayant eu au moins trois délivrances d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.

On observe une augmentation significative de la consommation d'anxiolytiques chez les patients diabétiques. Cela est d'autant plus marqué chez les patients traités par insuline.

Du fait de leur chronicité, il existe des situations et des points communs à toutes pathologies chroniques et des conduites non spécifiques pour diminuer le stress ressenti par les patients. Le pharmacien d'officine, en contact direct avec les patients chroniques a un rôle majeur dans leur prise en charge. En plus des conseils qu'il peut fournir aux patients lors de la délivrance des ordonnances, le pharmacien peut délivrer des conseils hygiéno-diététiques, des conseils de médecines naturelles tels que la phytothérapie, l'homéopathie et la nutrithérapie.

Le pharmacien d'officine a également sa place dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients chroniques.

MOTS CLES :

Stress, stress chronique, pathologie chronique, diabète, cancers, évaluation, prévention, officine, sniiram

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. François DUPUIS	CITHEFOR EA 3452 – Pôle BMS Université de Lorraine Campus Brabois Santé 9 avenue de la forêt de Haye - BP20199 54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
 6 – Pratique professionnelle