

14

Facteurs de vulnérabilité individuelle au stress

Face au stress, nous ne sommes pas égaux, que ce soit à propos de la perception des facteurs stressants, de la capacité à y faire face ou de ses effets sur notre organisme. Les déterminants psychosociaux de la résilience au stress ont été très étudiés. Les principaux sont la tendance aux émotions positives, la capacité d'autorégulation, les compétences sociales avec les pairs et le lien étroit avec un proche. Ce n'est que relativement récemment que les processus biologiques sous-tendant la variabilité individuelle de réponse au stress ont commencé à être étudiés.

Ce chapitre présente les connaissances acquises sur les facteurs génétiques et environnementaux qui expliquent les différences individuelles. Sont tout d'abord exposés les travaux montrant l'importance des facteurs génétiques dans la perception et la réponse biologique au stress ainsi que les études portant sur l'identification des gènes impliqués. Ensuite, sont détaillés les mécanismes par lesquels les événements de vie modifient le fonctionnement de l'organisme et par là même la sensibilité au stress. Un nombre important d'études ces dernières années relate l'influence des facteurs de stress sur l'épigenèse. Enfin, ce chapitre insiste sur les différences homme/femme ainsi que la vulnérabilité au stress en fonction de l'âge.

Facteurs génétiques

Génétique quantitative : études de jumeaux

Chez l'homme, l'importance du fond génétique dans une pathologie ou un trait quel qu'il soit est classiquement estimée par des études de jumeaux. En particulier, sont comparés des jumeaux monozygotes (partageant le même patrimoine génétique) à des jumeaux dizygotes (partageant 50 % de leur patrimoine génétique en moyenne) pour le caractère d'intérêt. Une contribution génétique est montrée si la concordance (estimée par le coefficient de corrélation du phénotype étudié) entre jumeaux monozygotes est plus élevée que la concordance entre jumeaux dizygotes.

Plusieurs études se sont intéressées à l'héritabilité²² de la sensibilité au stress. Dans une étude récente, le degré auquel le stress perçu est héritable a été estimé par l'utilisation de trois questionnaires différents. Une héritabilité allant de 5 % à 45 % selon les items des questionnaires a été mise en évidence. L'item « manque de reconnaissance sociale » issu du questionnaire TICS (*Trier Inventory for the assessment of Chronic Stress*) montre 45 % d'héritabilité et le stress perçu mesuré par l'échelle PSS (*Perceived Stress Scale*) 30 % (Federenko et coll., 2006). L'héritabilité du stress perçu, mesuré par l'échelle PSS, a été confirmée dans une étude récente et estimée à 44 % (Bogdan et Pizzagalli, 2009).

Pour l'héritabilité des réponses biologiques au stress, une revue de littérature a été publiée en 2003 sur l'héritabilité de la réponse du cortisol au stress estimée par des études de jumeaux et de familles (Bartels et coll., 2003). La revue pointe des résultats équivoques du fait de nombreux problèmes méthodologiques liés à des mesures de cortisol à différents temps de la journée (la sécrétion de cortisol suit un rythme circadien) et à des facteurs confondants non pris en compte comme l'exercice physique, le tabagisme, la prise de pilule contraceptive. De plus, la comparaison entre études est difficile car le type de mesure du cortisol diffère selon les études : cortisol au repos, pic du matin, nadir nocturne, réactivité à un stressor, aire sous la courbe du cortisol au cours de la journée. Ces mesures correspondent à des phénotypes différents qui ne sont pas nécessairement influencés par les mêmes gènes. Enfin, une analyse de puissance²³ montre qu'aucune de ces onze études n'utilise une cohorte de taille suffisante pour pouvoir séparer l'influence des effets génétiques de celle des effets comportementaux. Ces auteurs ont réalisé une analyse combinée de 5 études utilisant des mesures comparables, comprenant un total de 209 jumeaux monozygotes et 190 dizygotes. Avec cet échantillon correspondant à une puissance statistique satisfaisante, l'héritabilité du cortisol a été estimée à 62 % pour le cortisol basal le matin.

Les études les plus récentes prennent en compte des effets connus de l'environnement, donc l'interaction gènes/environnement, pour estimer l'effet global des gènes. En effet, les gènes et l'environnement influençant conjointement les réponses de stress, l'influence des gènes peut être différente selon le contexte. Par exemple, une étude de jumeaux a mesuré la réponse du cortisol, de l'ACTH et du rythme cardiaque au test de stress social de Trier (TSST ; ce test consiste à faire passer un entretien d'embauche au sujet devant un jury désagréable), trois fois chez les mêmes individus à une semaine d'intervalle (Federenko et coll., 2004). L'héritabilité de ces trois réponses a été trouvée modeste pour les mesures faites après le premier test mais a augmenté avec les répétitions du test (pour le cortisol : 33 % après le premier test et 97 % après le troisième test). Dans une étude séparant des jumeaux de 19 mois ayant connus une enfance

22. Proportion de la variation phénotypique d'une population qui est d'origine génétique

23. Aptitude à mettre en évidence une différence lorsqu'elle existe

difficile de ceux ayant eu une enfance sans problème, l'influence génétique sur la réponse du cortisol à un stress psychologique modéré a été trouvée plus marquée chez les enfants de famille à faible adversité (Ouellet-Morin et coll., 2008). Cependant, les mêmes auteurs ont trouvé qu'une enfance difficile était associée à une contribution plus forte des facteurs génétiques lorsque la sécrétion basale de cortisol était mesurée le matin chez des jumeaux de 6 mois (Ouellet-Morin et coll., 2009). Ces résultats apparemment contradictoires peuvent s'expliquer par la différence d'âge des jumeaux (19 *versus* 6 mois) et le type de mesure de cortisol (réactivité à un stress modéré *versus* mesure au réveil). Il est à noter que ces derniers résultats sont en accord avec le modèle de diathèse-stress selon lequel les facteurs génétiques vont s'exprimer plus facilement en situation d'adversité. Kupper et coll. (2005) ont étudié l'héritabilité du cortisol chez des jumeaux adultes à différents moments de la journée : au réveil, 30 minutes après le réveil et à 11h00, 15h00, 20h00 et 22h30. Une influence des gènes a été trouvée significative pour les deux premières mesures du matin (au réveil 34 % et 30 minutes après le réveil 32 %) mais pas pour les autres mesures de la journée. Les résultats sur le cortisol de l'après-midi ont été confirmés dans une étude américaine indépendante (*Wisconsin Twin Project*) montrant que 62 % de la variabilité des niveaux de cortisol de l'après-midi s'expliquent chez les jumeaux par un environnement partagé et pas du tout par des facteurs génétiques (Schreiber et coll., 2006). Très récemment, une analyse portant sur des jumeaux de 50-60 ans (issus du projet *VESTA Vietnam Era Twin Study of Aging*) confirme que la contribution des facteurs génétiques dans la variation du cortisol est importante le matin : l'héritabilité du cortisol est de 56 % au réveil, 48 % 30 minutes après le réveil, 42 % à 10h00 mais non significative à 12h00, 13h00, 15h00 et au coucher (Franz et coll., 2010). Il apparaît à la lecture de ces articles qu'un problème de puissance des résultats est souvent rencontré dans ces études car le nombre de paires de jumeaux requis est difficile à trouver. De plus, les études sont rarement comparables du fait de la différence des types de mesures de cortisol et éventuellement de l'âge des patients. Enfin, le contexte dans lequel les mesures de cortisol sont faites est fondamental. Il faut aussi signaler que l'utilisation de jumeaux est critiquée par certains auteurs arguant que les jumeaux monozygotes, quasiment identiques physiquement, ne sont pas élevés et n'interagissent pas entre eux de la même façon que les jumeaux dizygotes qui ne se ressemblent pas plus que des frères ou sœurs. Cependant, certaines études ont pu être réalisées chez des jumeaux adoptés et élevés séparément. Les données issues de ces études convergent avec celles obtenues dans les études de jumeaux élevés ensemble, renforçant de ce fait leur validité (Bouchard, 1994 ; Bouchard et McGue, 2003).

De plus, l'influence des gènes dans les réponses de stress est clairement démontrée chez l'animal grâce à des expériences d'élevage sélectif. Il s'agit dans un premier temps d'évaluer le caractère d'intérêt (par exemple le niveau de cortisol) dans une population génétiquement hétérogène. Les individus avec les valeurs extrêmes sont alors croisés entre eux sur plusieurs générations.

Si des gènes sous-tendent le caractère mesuré alors on obtient plus ou moins rapidement (selon le nombre de gènes impliqués) une lignée à « haute » expression et une lignée « basse » expression pour ce caractère, permettant de mesurer l'héritabilité du trait et la biologie sous-jacentes (Mormede et coll., 2002). Une dizaine d'études ont validé cette approche pour les réponses biologiques et comportementales de stress chez les rongeurs et quelques animaux de ferme. Une héritabilité de 40 % en moyenne a été trouvée dans un exemple récent de sélection divergente sur la réponse de la corticostérone (équivalent du cortisol chez les rongeurs) à un stress de confinement chez la souris (Touma et coll., 2008). Cette valeur est proche de celle obtenue dans les études de jumeaux (par exemple Federenko et coll., 2004) renforçant la validité de telles études.

Concernant les symptômes d'épuisement professionnel ou *burnout*, une étude de 2005 rapporte que dans une cohorte hollandaise ces symptômes seraient expliqués par des facteurs environnementaux et non par des facteurs génétiques (Middeldorp et coll., 2005). Le partage de l'environnement explique 22 % de la variance dans cette population et un haut niveau d'éducation des parents apparaît être un facteur de risque. Les mêmes auteurs montrent dans une deuxième analyse, plus puissante statistiquement, que les facteurs génétiques influencent le *burnout* en particulier chez les hommes. Chez les femmes, ils confirment que le partage du même environnement est le facteur prépondérant. De plus, ces auteurs trouvent une corrélation significative ($r=0,40$) entre l'existence du *burnout* et de la dépression anxieuse chez les individus (Middeldorp et coll., 2006).

L'implication de facteurs génétiques dans la variabilité individuelle au stress repose essentiellement sur des études de jumeaux. Les premières études souffrent de problèmes méthodologiques qui sont mieux contrôlés dans les analyses récentes. De plus, les études chez l'animal, plus faciles à mettre en œuvre, renforcent les données obtenues chez l'homme, montrant une influence génétique autour de 30-40 % pour les réponses de stress biologiques ou comportementales. Les études concernant directement le stress au travail sont rares ; elles portent sur le *burnout* et montrent une influence génétique faible et seulement chez les hommes.

Génétique moléculaire : recherche des gènes impliqués

Il existe deux stratégies pour identifier les gènes impliqués dans un caractère complexe tel que les réponses de stress : l'analyse de gènes candidats et les approches sans hypothèse de départ utilisant des marqueurs génétiques couvrant l'ensemble du génome (études pangénomiques). Les variants génétiques sont de divers types : insertion ou délétion de fragment d'ADN, variation du nombre de copies d'une séquence ADN ou polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP pour *Single Nucleotide Polymorphism*). Ces derniers sont les plus fréquents, avec onze millions de SNP connus pour le génome humain constitué de 3 milliards de paires de base, soit 1 toutes les 300 paires de base en

moyenne. Ces polymorphismes SNP sont les plus utilisés dans les études génétiques car en plus d'être fréquents il est possible de les détecter par les technologies haut débit telles que les puces ADN ou la spectrophotométrie de masse. Les mutations génétiques peuvent affecter le fonctionnement d'un gène ou bien son niveau d'activation.

Analyse de gènes candidats

Dans ces analyses, le polymorphisme d'un gène d'intérêt est analysé dans une population afin d'estimer s'il est associé statistiquement à un caractère d'intérêt. Parfois, il ne s'agit pas d'un seul mais d'une combinaison de polymorphismes localisés dans un même gène et hérités ensemble que l'on appelle haplotype. Les gènes candidats qui ont été analysés dans la réactivité au stress dérivent comme on peut s'y attendre des études neurobiologiques qui ont mis en lumière le rôle des divers médiateurs biologiques du stress (voir le chapitre sur les bases neurobiologiques et neuroendocriniennes du stress). Le tableau 14.I liste les principaux gènes que l'on peut considérer comme associés à la vulnérabilité au stress soit parce que leur polymorphisme est lié à la réactivité au stress (comme le taux de cortisol ou le rythme cardiaque), soit parce que le polymorphisme influence le risque de développer des pathologies associées au stress (en particulier les troubles de l'humeur et de l'anxiété, l'obésité et le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires). Récemment, sont apparues des études génétiques utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle permettant de valider l'implication et de mieux comprendre la signification fonctionnelle *in vivo* des variants génétiques (Scharinger et coll., 2010). En effet, l'imagerie fonctionnelle fournit un phénotype dit intermédiaire ou endophénotype par rapport aux actions des gènes (telles que les traits d'anxiété et de dépression) et permet donc de détecter de façon plus fiable l'effet des polymorphismes génétiques. Un certain nombre d'études porte sur l'influence d'un seul gène, d'autres études analysent l'influence conjointe de plusieurs gènes candidats (interaction gène-gène) et enfin de plus en plus d'études décrivent l'influence de gène(s) en fonction de l'environnement (interaction gène-environnement). Le sexe et l'appartenance ethnique des sujets sont également toujours pris en compte car bien souvent ces deux critères modèrent l'effet des variants génétiques.

Parallèlement, la plupart des gènes candidats ont été analysés chez l'animal, principalement le macaque et les rongeurs de laboratoire, afin de faire une étude plus fine des conséquences fonctionnelles des variants génétiques. Chez la souris, il est possible d'abolir ou d'augmenter spécifiquement l'activité d'un gène (*knock-out* ou surexpression par transgénèse respectivement) ou bien encore de remplacer le gène normal par un allèle muté (*knock-in*) correspondant à une mutation connue chez l'homme. Ces études précliniques permettent de disséquer très précisément le rôle d'un gène et d'une mutation particulière dans les réponses de stress (Bornstein et coll., 1999 ; Erdmann et coll., 2008).

Tableau 14.1 : Gènes impliqués dans la réponse au stress

Nom du gène	Fonction	Mutation	Mesures de stress associées	Références
<i>NR3C1</i> ou <i>GR</i>	Récepteur glucocorticoïde = récepteur de type II du cortisol	SNP rs10052957	Cortisol basal	12 études revues dans DeRijk, 2009
		SNP rs10482605	Sensibilité aux glucocorticoïdes <i>in vitro</i>	
		SNP rs6189/6190	Sensibilité au test de freinage à la dexaméthasone	
		SNP rs6195 (N363S)	Réponse cortisol à stress social (TSST) ($\sigma \neq \varphi$)	
		SNP rs41423247 SNP rs6198		
<i>NR3C2</i> ou <i>MR</i>	Récepteur minéralocorticoïde = récepteur de type I du cortisol	SNP rs2070951	Cortisol basal	2 études revues dans DeRijk, 2009
		SNP rs5522 (Iso180Val)	Sensibilité aux glucocorticoïdes <i>in vitro</i> Réponse cortisol à stress social (TSST)	
<i>FKBP5</i>	Protéine cytosolique chaperone du récepteur de type II du cortisol (Influence liaison cortisol-récepteur type II)	SNP rs1360780	Sensibilité au test dexaméthasone-CRH chez patients dépressifs (cortisol et ACTH) Réponse cortisol à stress social (TSST)	2 études revues dans DeRijk, 2009 + 1 étude Ising et coll., 2008
		SNP rs9296158	Cinétique de réponse aux antidépresseurs	
		SNP rs3800373	Nombre épisodes dépressifs	
		SNP rs9296158	Interaction sévérité de traumatisme dans l'enfance et développement de PTSD	
		SNP rs9296158		
<i>CRH</i>	Neuropeptide Corticolibérine (Sécrétagogue de l'ACTH)	SNP rs503875	Sécrétion diurne de cortisol si associé au SNP rs10052957 du gène <i>NR3C1</i> Inhibition comportementale chez enfants de parents anxieux	6 études revues dans Binder et Nemeroff, 2009
<i>CRHBP</i>	Protéine de liaison de la corticolibérine	SNP rs10473984	Taux d'ACTH Réponse traitement antidépresseurs en particulier chez sujets atteints de dépression anxieuse Troubles anxieux et alcoolisme	4 études revues dans Binder et Nemeroff, 2009
<i>CRHR2</i>	Récepteur 2 de la corticolibérine	Haplotype de 3 marqueurs microsatellites SNP rs2270007	Comportement suicidaire Réponse antidépresseur	7 études revues dans Binder et Nemeroff, 2009
<i>CRHR1</i>	Récepteur 1 de la corticolibérine	SNP rs878886	Troubles paniques si associé au SNP rs28632197 du gène <i>AVPR1B</i>	10 études revues dans Binder et Nemeroff, 2009

Nom du gène	Fonction	Mutation	Mesures de stress associées	Références
		Haplotype de 3 SNP (rs7209436, rs110402, rs242924)	Réponse aux antidépresseurs Âge de début de dépression Interaction traumatisme dans l'enfance et survenue de dépression Test dexaméthasone/CRH	
		SNP rs479887	Comportement suicidaire chez dépressifs pas exposés au stress	
		SNP rs1876831	Interaction événements stressants et alcoolisme	
<i>SLC6A4</i> ou <i>5HTT</i>	Transporteur de la sérotonine (cible des anti-dépresseurs)	Insertion de 43 pb dans promoteur SNP rs6354 SNP rs2020936	Cortisol basal chez personnes âgées Réponse cortisol après stress social (GAST) chez ♀ Symptômes dépressifs en réponse à stress au travail chez Japonais Dépression en fonction du stress subi Neuroticisme Troubles paniques Troubles obsessionnels-compulsifs Évitement de préjudices (<i>harm avoidance</i>) Activation de l'amygdale après stimulus stressant Connectivité entre amygdale et cortex cingulaire Volume hippocampique en fonction vie stressante (♂ ≠ ♀)	> 40 études Coventry et coll., 2009 ; Wray et coll., 2009 ; Scharinger et coll., 2010
<i>COMT</i>	Cathecol O-méthyltransférase (métabolisme de l'adrénaline et noradrénaline)	SNP rs4680 (Val158Met)	Réponse ACTH après stress social (GAST) si associé VNTR MAOA Réponse biologique (libération d'opiacés endogènes) et psychologique (affect négatif) à la douleur Comportement suicidaire Volume et activation de l'hippocampe Activation du cortex préfrontal	15 études revues dans DeRijk, 2009 ; Scharinger et coll., 2010

Stress au travail et santé – Situation chez les indépendants

Nom du gène	Fonction	Mutation	Mesures de stress associées	Références
<i>MAOA</i>	Monoamine oxydase (métabolisme de la sérotonine et de la noradrénaline)	VNTR dans promoteur	Sensibilité au test dexaméthasone-CRH Interaction risque de dépression et ACTH basal Activation de l'amygdale après stimulus stressant Connectivité entre amygdale et cortex préfrontal Évitement de préjugés Comportement impulsif et agressif Risque de dépression ($\delta \neq \varnothing$)	10 études revues dans DeRijk, 2009 ; Scharinger et coll., 2010
<i>BDNF</i>	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> (neuroplasticité de l'hippocampe en particulier en réponse au stress)	SNP rs6265 (Val66Met)	Cortisol du soir Réponse cortisol après stress social TSST ($\varnothing \neq \delta$) Réponse pression artérielle et rythme cardiaque après stress social TSST ($\varnothing \neq \delta$) Volume et activation de l'hippocampe Neuroticisme Risque de troubles anxieux Risque de dépression Conditionnement de peur et extinction Affect négatif en réponse à stress social (\varnothing)	24 études revues dans DeRijk, 2009 ; Scharinger et coll., 2010 ; Soliman et coll., 2010 ; Casey et coll., 2010
<i>NPY</i>	Neuropeptide Y (anxiolytique, orexigène, libéré après stress)	Haplotype SNP rs17149106 rs3037354 rs16147 rs5573 rs5574 rs16475 rs16139 (Leu7Pro)	Activation de l'amygdale Activation de l'hippocampe Réponse biologique à stress de douleur (libération d'opiacés endogènes) Évitement de préjugés Neuroticisme (Questionnaire Eysenk) Dépression Hyperactivité du système sympathique Dépendance à l'alcool Tolérance au glucose Diabète type II Hypertension	3 études Zhou et coll., 2008 ; Cotton et coll., 2009 ; Bosker et coll., 2010 24 études revues dans Pesonen, 2008

Nom du gène	Fonction	Mutation	Mesures de stress associées	Références
<i>AVPR1</i>	Récepteur 1 de l'arginine vasopressine (neuropeptide impliqué dans comportements sociaux)	2 microsatellites dans région promotrice (RS1 et RS3)	Réactivité de l'amygdale Évitement de préjugés Recherche de nouveauté Comportement altruiste Dépendance aux récompenses Inhibition comportementale à stimulus sonore (♂)	4 études revues dans Ebstein et coll., 2010
<i>OXTR</i>	Récepteur de l'oxytocine (neuropeptide impliqué dans comportements sociaux)	SNP rs53576	Fréquence cardiaque lors d'un stress d'anticipation Réactivité au stress auto-déclarée Fréquence cardiaque en réponse à cris d'enfant chez ♀ Empathie (test RMET) Empathie auto-déclarée Style d'attachement social chez dépressifs	2 études revues dans Ebstein et coll., 2010 ; Riem et coll., 2010 ; Costa et coll., 2009)
		SNP rs1042778	Comportement altruiste	
<i>GABAAα</i>	Récepteur du GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur)	SNP rs3219151	Cortisol basal Réponse cortisol à repas standard Réponse cortisol à stress social (TSST) Pression artérielle après TSST	2 études revues dans DeRijk, 2009
<i>MUR</i> ou <i>OPRM1</i>	Récepteur μ des opiacés Analgésie en réponse à stress	SNP rs1799971 (Asn40Asp)	Réponse cortisol et ACTH à administration de naloxone (antagoniste récepteur μ) Réponse cortisol à stress social (TSST)	4 études revues dans DeRijk, 2009

ACTH : *Adrenocorticotropin Hormone* ; CRH : *Corticotropin Releasing Hormone* ; TSST : *Trier Social Stress Test* ; GAST : *Groningen Acute Stress Test* ; GABA : *Acide gamma amino butyrique*

Ce tableau, non exhaustif, montre que des variants génétiques existent chez l'homme dans les gènes codant pour les médiateurs biologiques de la réponse au stress et que ces polymorphismes expliquent une partie de la variabilité individuelle. Il est à noter l'importance de gènes codant pour des protéines dites accessoires dans les systèmes biologiques concernés. Par exemple, le gène codant pour FKBP5 a une influence au moins aussi grande que celles des récepteurs aux glucocorticoïdes alors que son rôle est a priori moins central dans la voie d'activation de ces hormones. On remarquera que les études les plus nombreuses portent sur le système sérotoninergique et sur le système CRH à cause de leur rôle établi dans les pathologies de l'humeur et l'utilisation d'agents thérapeutiques ciblant ces systèmes. Plus récemment, le gène codant pour le facteur neurotrophique BDNF a été très étudié depuis que son rôle dans la plasticité cérébrale a été mis en évidence. Il faut rappeler que chacun de ces gènes n'explique qu'un très faible pourcentage de la variabilité

individuelle. Seules les études pangénomiques décrites ci-dessous pourront évaluer l'importance relative des gènes et l'impact de leurs interactions.

Analyses pangénomiques

L'inconvénient de l'approche « gène candidat » est que l'on étudie que les gènes dont la fonction est bien connue alors que d'autres gènes moins étudiés peuvent avoir des effets au moins équivalents aux gènes candidats. Les études sans hypothèse de départ menées chez l'animal tendent à confirmer ce fait, puisqu'il est relativement rare que ces études détectent des gènes déjà connus. L'avènement des technologies à haut-débit associées au séquençage du génome humain permet aujourd'hui de cribler de larges populations pour des polymorphismes SNP répartis sur l'ensemble du génome. Ces études, appelées pangénomiques ou GWAS pour *Genome Wide Association Studies* en anglais, permettent d'analyser l'ensemble des gènes ainsi que les parties de l'ADN ne codant pas pour des protéines et constituant 98 % du génome. En particulier, il apparaît qu'environ 50 % du génome codent pour des microARN qui sont de petites molécules qui vont réguler l'activation des gènes. De même, le génome contient des séquences de taille allant de 1 à 100 kilobases dont le nombre de copies varie selon les individus (CNV pour *Copy-Number Variants*). Des polymorphismes dans ces régions peuvent potentiellement avoir des conséquences importantes bien qu'indirectes sur la régulation des gènes et donc le fonctionnement des systèmes biologiques (Plomin et Davis, 2009). De telles études GWAS se sont développées ces dernières années dont deux portant sur le neuroticisme²⁴. Une première étude a analysé plus de 4 500 000 marqueurs SNP sur 3 600 individus pour des mesures de neuroticisme obtenues par le questionnaire d'Eysenk. Les résultats font ressortir l'effet du gène *CRHR1* déjà connu pour son implication dans l'anxiété, d'un gène codant pour une phosphodiesterase de fonction inconnue (*PDE4D*) mais dont un inhibiteur a des effets anti-dépresseurs et enfin, un SNP localisé dans une séquence à nombre de copies variable (CNV sur chromosome 17) (Shifman et coll., 2008). Une deuxième étude a porté sur 1 227 américains puis répliquée sur 1 880 allemands avec 420 000 SNP pour des mesures de neuroticisme obtenues par les questionnaires Eysenk pour les sujets américains et NEO PI-R pour les sujets allemands. Le SNP le plus prometteur dans cette étude concerne le gène *MAMDC1* connu pour réguler la migration neuronale et la guidance des axones, donc un gène potentiellement impliqué dans la plasticité neuronale (van den Oord et coll., 2008).

L'inconvénient de ces approches est que le nombre élevé de sujets inclus dans les études empêche de faire des mesures élaborées des réponses de stress, telles que des mesures de cortisol à différents temps de la journée ou des analyses d'imagerie cérébrale. Cet argument est également avancé pour expliquer que

24. Neuroticisme (ou anxiété-trait) : une des 5 dimensions fondamentales du modèle de la personnalité faisant consensus à l'heure actuelle (voir le chapitre sur les facteurs de stress et mécanismes psychologiques)

des polymorphismes dans les gènes candidats, tels que ceux mentionnés dans le tableau 14.I, ne sont que très rarement retrouvés associés positivement aux mesures de stress dans les études pangénomiques.

Facteurs environnementaux

Facteurs épigénétiques

Le terme épigénétique définit les modifications transmissibles et réversibles de l'activation des gènes ne s'accompagnant pas de changements de séquence de l'ADN. Il s'agit principalement d'ajout de groupement méthyl (CH₃) sur la molécule d'ADN ou de groupement méthyl ou acétyl (CH₃CO) sur les protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, les histones, avec pour conséquences une modification de l'empaquetage de l'ADN. Ces modifications sont assurées par des enzymes qui vont permettre l'ajout ou le retrait des groupements méthyles ou acétyles : méthyltransférases, déméthylases, acétyltransférases et déacétylases. La présence de groupement méthyl sur l'ADN va réprimer l'activation des gènes alors que la présence de groupement acétyl sur les histones va permettre l'activation du gène associé à l'histone acétylée en « ouvrant » l'ADN à cet endroit et permettre ainsi l'accès aux facteurs de transcription.

Ce sont des études expérimentales chez le rat qui ont montré comment le stress périnatal pouvait influencer la sensibilité au stress des individus à travers des modifications épigénétiques. Levine (1957) dans les années 1950 a utilisé un paradigme dans lequel il séparait plusieurs fois par jour pendant de courtes périodes (5-15 minutes) des petits rats de leur mère. Ces ratons, devenus adultes, présentaient une réactivité au stress biologique et comportementale diminuée par rapport aux rats témoins non manipulés pendant la période périnatale. Le groupe de M. Meaney (Université McGill, Montréal) a repris ce paradigme dans les années 1990 et a montré qu'en plus d'une réactivité au stress diminuée, les rats manipulés pendant la période postnatale (on parle en anglais de « *handling* ») avaient de meilleures performances mnésiques. Les modifications étaient associées à une augmentation de l'expression du gène GR codant pour le récepteur au cortisol de type II (récepteur aux glucocorticoïdes) dans l'hippocampe, structure cérébrale impliquée dans la mémoire et dans la réactivité émotionnelle. Plus tard, ce même groupe a montré que la brève séparation des petits de la mère entraînait une augmentation de soins maternels et que les mêmes effets pouvaient être obtenus chez des petits issus de mères prodiguant beaucoup de soins maternels mais pas chez ceux issus de mère peu maternelle. De plus, l'effet des soins maternels ou son absence étaient transmis au cours des générations puisque les femelles issues de mères non maternelles devenaient elles-mêmes des mères non maternelles et produisaient une descendance vulnérable au stress.

Grâce à des adoptions croisées, le groupe québécois a démontré que cette transmission n'était pas génétique puisque des petits rats adoptés par une mère maternelle devenaient des adultes normalement sensibles au stress et des femelles normalement maternelles et *vice versa*. Ces auteurs ont étudié la méthylation du gène GR et ont découvert que ce gène était méthylé dans sa partie promotrice chez les rats issus de mères non maternelles. Cette méthylation accompagnée d'une baisse d'acétylation de l'histone associée a pour effet une baisse d'activation du récepteur GR dans l'hippocampe et par conséquent un rétrocontrôle moins efficace de l'action des hormones glucocorticoïdes. Enfin, ce groupe a montré que la méthylation et l'acétylation des histones du gène GR et ses effets sur la sensibilité au stress étaient réversibles. Chez les rats issus de mères non maternelles, l'administration dans le cerveau d'un inhibiteur de déacétylase d'histone, la trichostatine, rétablit une sensibilité normale au stress. À l'inverse, l'infusion centrale de méthionine chez des rats issus de mères maternelles, augmente la méthylation du gène GR ainsi que la réactivité au stress des animaux (Meaney et Szyf, 2005 ; Weaver, 2007).

Trois études ont testé la validité de ces résultats chez l'homme. Dans la première, les auteurs ont étudié la méthylation du gène GR, à partir d'ADN extrait des monocytes sanguins du cordon ombilical, de trois groupes de nouveau-nés. Le premier groupe était constitué d'enfants de femmes déprimées traitées aux antidépresseurs, le deuxième groupe était constitué d'enfants de femmes déprimées non traitées aux antidépresseurs et le troisième groupe d'enfants de femmes non déprimées et non traitées. Une hyperméthylation du gène GR a été trouvée chez les enfants de femmes déprimées, traitées ou pas aux antidépresseurs. De plus, cette hyperméthylation était associée à une réponse du cortisol salivaire à un stress modéré plus élevée chez ces enfants à l'âge de trois mois (Oberlander et coll., 2008). Dans une deuxième étude, l'expression et la méthylation du gène GR ont été mesurées dans le cerveau de personnes suicidées. L'analyse a montré que ce gène était bien sous-exprimé et hyperméthylé dans l'hippocampe de suicidés ayant subi des traumatismes dans l'enfance comparés aux suicidés n'ayant pas connus de maltraitances dans l'enfance ou aux personnes du même âge mortes accidentellement (McGowan et coll., 2009). Cette étude porte sur un petit nombre d'individus (n=10 par groupe) et demande à être répliquée. La troisième étude portant sur les effets du travail en trois-huit et incluant d'autres gènes que le gène GR est décrite ci-dessous (Bollati et coll., 2010).

De nombreuses études ont été conduites chez l'animal et ont renforcé l'idée que les expériences de stress dans la période postnatale ainsi que chez l'adulte laissent des marques épigénétiques dans le cerveau des individus conduisant ainsi à une vulnérabilité accrue au stress et au développement de psychopathologies. De tels effets ont été montrés pour le gène *BDNF* (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) qui est sous-exprimé chez des souris soumises à un stress chronique de défaite sociale répétée (Tsankova et coll., 2006). À l'inverse, la vulnérabilité au stress de ces animaux a été prévenue par un traitement

chronique avec l'antidépresseur imipramine, qui augmente l'acétylation des histones associées au gène *BDNF* par inhibition de l'histone déacétylase. Des modifications épigénétiques associées à l'extinction de peur conditionnée (modèle de thérapie comportementale pour les troubles anxieux) ont été trouvées dans le gène *BDNF* exprimé dans le cortex préfrontal. Ici aussi un traitement pharmacologique, à l'acide valproïque qui se trouve être un inhibiteur de déacétylase, augmente la mémoire à long-terme de l'extinction de peur (Bredy et coll., 2007). Enfin, une étude récente montre qu'un unique stress d'immobilisation chez le rat est associé à une baisse d'expression du gène *BDNF* dans l'hippocampe et à une diminution de l'expression des histones avoisinantes. Ces modifications épigénétiques disparaissent 24 h après l'arrêt du stress, montrant la plasticité rapide de tels mécanismes en situation de stress aigu (Fuchikami et coll., 2009).

Dans un modèle animal de stress précoce, Murgatroyd et coll. (2009) ont montré que le gène codant pour l'arginine vasopressine était hypométhylé, conduisant à une hypersécrétion de corticostérone persistante dans le temps (>1 an). Cette hypométhylation empêche la liaison sur l'ADN de la protéine MeCP2 (*methyl CpG-binding protein 2*) qui a un rôle de répresseur de l'activation de gènes en modulant l'activation des acétylases et déacétylases d'histones. D'ailleurs, des souris portant une mutation dans le gène *MeCP2* ont une réactivité au stress et des comportements de type anxieux accrus, associés à une augmentation d'expression du gène *CRH* (autre sécrétagogue de l'ACTH avec l'arginine vasopressine) dans l'hypothalamus conduisant à l'hypersécrétion de corticostérone chez ces souris (McGill et coll., 2006). De plus, la délétion du gène *MeCP2*, spécifiquement dans les neurones de l'hypothalamus, reproduit chez les souris mutantes ces modifications et induit aussi une agressivité et une hyperphagie accrues accompagnées d'obésité (Fyffe et coll., 2008). Un deuxième exemple d'altération des réponses biologiques et comportementales au stress due à un répresseur épigénétique de transcription est donné par l'étude du gène *KAP1*. *KAP1* est un cofacteur essentiel de protéines ayant une activité épigénétique de répression de plus de 400 gènes dans le génome humain. Une délétion spécifique du gène codant pour *KAP1* dans les neurones du cerveau antérieur de souris, en particulier dans l'hippocampe, conduit à des comportements de type anxieux ainsi qu'à une vulnérabilité au stress chronique manifestée par des altérations de l'apprentissage et de la mémoire. La délétion du gène *KAP1* dans le cerveau entraîne comme attendu la surexpression de plusieurs gènes, associés à des changements épigénétiques, même si ces gènes n'ont pas tous des fonctions connues (Jakobsson et coll., 2008).

Concernant le stress au travail, une étude récente a étudié les effets épigénétiques du travail en trois-huit sur la méthylation de l'ADN des cellules sanguines (Bollati et coll., 2010). Une population de 150 hommes a été étudiée dont 100 travaillant en trois-huit et 50 en horaire de jour classique. La méthylation de résidus cytosine a été examinée sur cinq marqueurs : les

éléments répétés de l'ADN (séquence Alu et LINE) servant de substitut à la méthylation globale du génome et trois gènes spécifiques, le GR (récepteur aux glucocorticoïdes), deux cytokines TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*) et IFN γ (*Interferon gamma*). Par régression multiple corrigée pour l'âge, l'indice de masse corporelle et l'ancienneté, aucun effet significatif du travail en trois-huit n'a été trouvé sur la méthylation des cinq marqueurs étudiés par rapport au travail en horaire classique. En ne considérant que les travailleurs en trois-huit, l'ancienneté a pour effet une hypométhylation des séquences Alu, du gène *IFN γ* et une hyperméthylation du gène *GR*. Ces études, là également préliminaires, vont dans le sens d'une altération de la méthylation de l'ADN pour certaines conditions de travail qui aurait pour effet une inflammation augmentée (IFN γ) et un axe corticotrope altéré (GR).

Bien que de nombreuses questions restent à résoudre, il semble que le stress influence les mécanismes épigénétiques en régulant finement la balance entre les molécules à activité répressive ou activatrice de gènes, et cela de façon tissu-spécifique et réversible (Alter et Hen, 2008). La réversibilité des marques épigénétiques délétères est bien évidemment un nouvel enjeu pour le traitement des pathologies liées au stress. Le rôle de la nutrition dans l'interface entre l'environnement et le génome commence à être connu pour le syndrome métabolique et le cancer mais peu de données existent pour la santé mentale. L'utilisation de S-adenosyl méthionine (SAME) comme complément alimentaire, une molécule existant naturellement et servant de donneur de groupement méthyl dans le métabolisme cellulaire humain, semble être efficace dans le traitement de la dépression (Papakostas et coll., 2010) et pourrait s'expliquer par la méthylation de l'ADN affectant l'expression de gènes spécifiquement dans le cerveau. Un certain nombre de scientifiques sont toutefois sceptiques car les données associant les effets de l'environnement social sur la méthylation de l'ADN sont souvent corrélatives et parfois sur-interprétées (Buchen, 2010).

Inoculation au stress ou immunisation comportementale

La résilience au stress peut s'acquérir par une exposition préalable à des stress modérés ou d'un niveau tolérable par l'individu. On parle d'inoculation au stress ou d'immunisation comportementale. Ce phénomène a été décrit chez l'animal par Seligman et Maier (1967) qui ont observé que des chiens soumis à une série de chocs électriques modérés et entraînés à échapper à ces chocs, ne montraient pas de déficits dans la réponse d'échappement à des chocs subséquents. Chez l'homme, l'inoculation au stress a aussi été rapportée. Par exemple, les survivants d'une inondation ont montré moins de réactions anxieuses lorsqu'ils se sont trouvés exposés de nouveau à une inondation (Norris et Murrell, 1988). D'ailleurs, des thérapies d'inoculation au stress sont pratiquées afin de traiter les psychotraumatismes y compris pour le stress au travail (Kawaharada et coll., 2009). Ici aussi des mécanismes épigénétiques sont invoqués pour expliquer les effets de la résilience au stress (Feder et coll., 2009). Une

autre hypothèse, sur laquelle a travaillé un groupe israélien, implique la mémoire du système immunitaire dans l'établissement de la résilience au stress après une première exposition. Ces auteurs montrent chez l'animal qu'un stress psychologique induit une mobilisation des lymphocytes dans le cerveau et que ce phénomène est associé à la résistance au stress. Dans le cerveau, les lymphocytes sont activés par des antigènes locaux et vont réguler au niveau de l'hippocampe la production de facteurs neurotrophiques tels que le facteur BDNF, permettant de restaurer les niveaux de base de ces médiateurs de la plasticité neuronale. Ainsi, des souris vaccinées avec un antigène spécifique du cerveau (peptide associé à la myéline) avant de les exposer à un stress, deviennent plus résistantes au stress que les témoins chez lesquels seul l'adjuvant a été injecté (Lewitus et Schwartz, 2009). Ces données sont intéressantes mais demandent à être répliquées par un groupe indépendant.

En résumé, l'histoire de l'individu va profondément influencer sa vulnérabilité ou sa résilience au stress. La modulation de ces mécanismes épigénétiques et/ou immunitaires par des interventions extérieures est possible et représente un grand enjeu pour le traitement des pathologies liées au stress.

Facteurs liés au sexe et au genre

Il est bien connu que la prévalence des différentes maladies associées au stress est différente entre les hommes et les femmes. Celles-ci souffrent plus souvent de maladies auto-immunes alors que les hommes développent plutôt des maladies coronariennes ou infectieuses. Concernant les maladies psychiatriques, les femmes sont plus sensibles à l'anxiété, la dépression, les phobies et les troubles paniques alors que les hommes montrent plus fréquemment des comportements antisociaux et des addictions aux drogues. Plusieurs études montrent que la réactivité au stress est variable entre les sexes et aussi les genres. Le genre, appelé parfois sexe social, est façonné par l'éducation et la culture contrairement au sexe biologique qui a pour origine la présence ou non du chromosome Y. Le rôle du genre sur la réponse au stress est souvent ignoré et assigné au sexe ce qui peut engendrer des interprétations erronées sur les mécanismes impliqués (Kudielka et Kirschbaum, 2005).

Une différence attribuée au genre plutôt qu'au sexe est que les hommes sont en général plus sensibles à des stress impliquant une performance alors que les femmes seraient plus sensibles au stress impliquant un rejet social (Pardon et Rattray, 2008). Une théorie fondée sur l'évolution propose que les hommes, dont le rôle était de combattre les prédateurs, ont développé des stratégies de combat ou fuite (*fight or flight*) alors que les femmes dont le rôle était principalement le soin aux enfants ont adopté des stratégies du type « protéger et sociabiliser » (*tend and befriend*) dans les situations difficiles (Taylor et coll., 2000).

Bien qu'il soit imprudent de généraliser, les hommes montrent souvent un niveau de cortisol plus élevé que les femmes suite à un stress aigu. Cependant, le retour

au niveau de base est plus rapide, ce qui entraîne au final une sécrétion de cortisol plus importante chez les femmes que chez les hommes après stress (Kajantie et Phillips, 2006). Par ailleurs, des différences anatomiques existent entre le cerveau des hommes et des femmes. Par exemple, pendant l'adolescence lorsque le cerveau est encore en cours de maturation, le volume de l'amygdale s'accroît plus vite chez les garçons alors que chez les filles le volume de l'hippocampe grossit plus vite. Chez l'adulte, les études d'imagerie fonctionnelle montrent qu'un stress va activer davantage l'amygdale de l'hémisphère droit chez les hommes et celle de l'hémisphère gauche chez les femmes. De plus, les différences d'activation de structures cérébrales lors d'un stress entre hommes et femmes apparaissent surtout dans la deuxième partie du cycle ovarien (phase folliculaire) lorsque les hormones œstrogènes sont le plus élevées (Goldstein et coll., 2010). Chez l'animal, il a été démontré que les hormones sexuelles influencent la plasticité neuronale qui prend place au cours du stress chronique. Par exemple, un stress chronique induit une atrophie des neurones de l'hippocampe chez les rats mâles mais pas chez les femelles. Le rôle protecteur des œstrogènes dans les effets du stress a été observé grâce à des expériences d'ovariectomie dans lesquelles les femelles, privées de leurs hormones sexuelles, montrent les mêmes effets du stress chronique que les mâles sur l'architecture neuronale (McLaughlin et coll., 2009). Dans la partie sur les facteurs génétiques, nous avons évoqué des études qui rapportent que l'effet d'un polymorphisme est différent selon le sexe. Par exemple, le polymorphisme du transporteur de la sérotonine a des effets opposés sur le cortisol salivaire au réveil chez les hommes et les femmes : les femmes homozygotes pour l'allèle S ont des niveaux plus élevés de cortisol au réveil alors que chez les hommes ce sont les individus homozygotes pour l'allèle L (Wust et coll., 2009). De même, il existe des différences entre sexe sur les profils d'expression de la machinerie épigénétique. Chez l'animal, les femelles auraient des niveaux beaucoup plus élevés de méthyltransférases dans divers tissus dont le cerveau (Bale, 2009 ; McCarthy et coll., 2009), ce qui expliquerait, entre autre, les différences entre sexes des effets du stress périnatal.

Jusqu'à récemment, seulement les mâles étaient étudiés dans la vaste majorité des études précliniques à cause du caractère cyclique des hormones œstrogènes chez les femelles. Maintenant que certains mécanismes sont bien décrits chez les mâles, les études chez les femelles se multiplient. Chez la femme, le stade du cycle ovarien ainsi que la prise de contraceptif oral, doivent être pris en compte dans les études biologiques du stress car le niveau de cortisol est fortement influencé par ces paramètres.

Facteurs liés à l'âge

L'exposition au stress chronique quel que soit l'âge a un impact sur les structures du cerveau impliquées dans la régulation des émotions et de la cognition, à savoir l'amygdale, l'hippocampe, et le cortex préfrontal. Cependant, de

nombreuses études chez l'animal et chez l'homme ont permis d'établir que les effets sont différents selon l'âge et la durée de l'exposition à un stress, principalement en raison du stade de développement ou de déclin de ces structures. Les données chez l'animal, qui sont pour la plupart confirmées chez l'homme, sont résumées dans le tableau 14.II adapté à partir de la publication récente de Lupien et coll. (2009).

In utero, le fœtus est sensible au stress subi par la mère car une partie des glucocorticoïdes libérés en réponse au stress passe la barrière placentaire et affecte le développement du cerveau du fœtus qui démarre dans les dernières semaines de grossesse. Les études chez l'animal ont montré que le stress prénatal avait un effet persistant dans le temps, en fait tout au long de la vie, sur l'activité de l'axe corticotrope. Ce dysfonctionnement rend les animaux vulnérables à divers troubles comportementaux ainsi qu'à une baisse de performances mnésiques lorsqu'ils deviennent adultes. On parle d'effet de « programmation ». Les études rétrospectives chez les femmes ayant subi un stress au cours de la grossesse, vont dans le même sens à savoir une suractivité de l'axe corticotrope chez l'enfant associée à des troubles de type anxieux ou dépressifs. Cette période est particulièrement vulnérable car toutes les structures du cerveau associées à l'axe corticotrope sont en maturation. En période postnatale, selon le type de stress les effets sur l'axe corticotrope sont variables, on parle d'effets de « différenciation ». Les effets à long terme d'une séparation prolongée avec la mère décrits dans le tableau 14.II sont particulièrement saillants lorsque le stress est subi tôt dans l'enfance. L'hippocampe est probablement la structure la plus sensible durant cette période car elle est en croissance rapide de la naissance à l'âge de 2 ans chez l'homme. Les effets du stress pendant l'adolescence ont été moins étudiés chez l'animal. Cependant, chez l'animal comme chez l'homme, il est établi que cette période est associée à des niveaux basaux et post-stress élevés, probablement à cause d'une maturation incomplète des systèmes de rétrocontrôle. Le cortex préfrontal, en développement majeur à ce stade, pourrait expliquer la réponse prolongée au stress pendant l'adolescence dont les effets persistent à l'état adulte d'où les effets dit de « potentialisation/incubation ». L'état adulte est la période où la résistance au stress est la plus grande. Le stress chronique va engendrer des modifications des structures cérébrales et de l'activité de l'axe corticotrope mais qui sont réversibles en quelques semaines sauf en cas de traumatisme sévère. Néanmoins, à ce stade apparaissent les effets du stress subis précocement, dans l'enfance et l'adolescence et qui se surajoutent éventuellement au stress du moment. On parle d'effets de « maintien/manifestation ». Le déclin des structures cérébrales commence chez l'adulte et s'accélère chez la personne âgée rendant cette dernière plus vulnérable. En effet, à un âge avancé les individus cumulent les effets du stress subi au cours de leur vie et ont un fonctionnement de l'axe corticotrope qui devient de moins en moins performant pour y faire face.

Tableau 14.II : Effets du stress selon l'âge (d'après Lupien et coll., 2009)

	Stress prénatal	Stress postnatal	Stress dans l'adolescence	Stress chez l'adulte	Stress au cours du vieillissement
Effets sur axe corticotrope	Programmation ↑ glucocorticoïdes (stress en fin de grossesse)	Différenciation ↑ glucocorticoïdes (longue séparation maternelle, manque de soins maternels) ↓ glucocorticoïdes (traumatisme sévère)	Potentiation/incubation ↑ glucocorticoïdes ↓ glucocorticoïdes (traumatisme sévère)	Maintien/manifestation ↑ glucocorticoïdes (dépression majeure) ↓ glucocorticoïdes (PTSD)	Maintien/manifestation ↑ glucocorticoïdes (déclin cognitif) ↓ glucocorticoïdes (PTSD)
Conséquences	↓ poids corporel ↓ neurogénèse, ↓ volume hippocampe et cortex ↓ GR hippocampe ↑ CRH amygdale ↑ réactivité émotionnelle (anxiété, dépression) tout au long de la vie ↓ performances mnésiques quand jeune et adulte ↑ sensibilité drogues d'abus quand adulte	Déprivation maternelle ↓ GR hippocampe ↑ CRH amygdale, cortex, hippocampe, cervelet ↑ anxiété, dépression (réversible) Traumatisme sévère (abus sexuel, orphelinat) ↑ sensibilité aux glucocorticoïdes ↑ rétrocontrôle cortisol dans l'hypophyse et/ou hyporéponse au CRH	Avant puberté mais pas après : altération récepteur glutamate type NMDA dans hippocampe ↓ volume hippocampe ↓ efficacité rétrocontrôle cortisol ↑ réactivité émotionnelle (anxiété, dépression) ↓ performances mnésiques quand adulte ↑ sensibilité drogues d'abus quand adulte	Atrophie des neurones hippocampe et cortex, hypertrophie amygdale (réversible) ↓ neurogénèse et ↓ volume hippocampe ↓ performances mnésiques ↑ réactivité émotionnelle (anxiété, dépression)	↑ glutamate extracellulaire dans hippocampe et cortex Atrophie des neurones hippocampe, cortex ↓ performances mnésiques ↑ réactivité émotionnelle (anxiété, dépression)

En conclusion, cette analyse de la littérature montre bien que les facteurs qui expliquent les différences individuelles dans les réponses de stress sont complexes et variées. La participation de facteurs génétiques est indéniable et prédispose (mais ne prédestine pas) les individus à être soit vulnérable soit résistant aux facteurs stressants. Le patrimoine génétique est largement modulé par les expériences positives ou négatives vécues par l'individu tout au long de sa vie, avec des fenêtres de vulnérabilité en particulier dans l'enfance et au cours du vieillissement. Ainsi, la vulnérabilité ou la résilience au stress résultent d'une interaction forte entre un équipement génétique particulier et les effets des événements de vie sur notre organisme. Ces derniers laissent leur empreinte sur l'organisme par exemple par le biais de mécanismes épigénétiques qui régulent l'activation des gènes. Contrairement aux facteurs génétiques, les marques épigénétiques sont réversibles par exemple par des agents pharmacologiques mais aussi par l'alimentation, l'exercice physique et la prise en charge psychologique. L'importance des différences de sensibilité au stress liées au sexe et au genre est de plus en plus reconnue et étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTER MD, HEN R. Putting a KAP on transcription and stress. *Neuron* 2008, **60** : 733-735
- BALE TL. Neuroendocrine and immune influences on the CNS: it's a matter of sex. *Neuron* 2009, **64** : 13-16
- BARTELS M, VAN DEN BM, SLUYTER F, BOOMSMA DI, DE GEUS EJ. Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology* 2003, **28** : 121-137
- BINDER EB, NEMEROFF CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 2009, **15** : 574-588
- BOGDAN R, PIZZAGALLI DA. The heritability of hedonic capacity and perceived stress: a twin study evaluation of candidate depressive phenotypes. *Psychol Med* 2009, **39** : 211-218
- BOLLATI V, BACCARELLI A, SARTORI S, TARANTINI L, MOTTA V, et coll. Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation. *Chronobiol Int* 2010, **27** : 1093-1104
- BORNSTEIN S, BOTTNER A, CHROUSOS G. Knocking out the stress response. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 403-407
- BOSKER FJ, HARTMAN CA, NOLTE IM, PRINS BP, TERPSTRA P, et coll. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry* 2010, epub
- BOUCHARD TJ JR. Genes, environment, and personality. *Science* 1994, **264** : 1700-1701
- BOUCHARD TJ JR, MCGUE M. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol* 2003, **54** : 4-45

BREDY TW, WU H, CREGO C, ZELHOEFER J, SUN YE, et coll. Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learn Mem* 2007, **14** : 268-276

BUCHEN L. Neuroscience: In their nurture. *Nature* 2010, **467** : 146-148

CASEY BJ, JONES RM, LEVITA L, LIBBY V, PATTWELL SS, et coll. The storm and stress of adolescence: insights from human imaging and mouse genetics. *Dev Psychobiol* 2010, **52** : 225-235

COSTA B, PINI S, GABELLONI P, ABELLI M, LARI L, et coll. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009, **34** : 1506-1514

COTTON CH, FLINT J, CAMPBELL TG. Is there an association between NPY and neuroticism? *Nature* 2009, **458** : E6

COVENTRY WL, MEDLAND SE, WRAY NR, THORSTEINSSON EB, HEATH AC, et coll. Phenotypic and discordant-monozygotic analyses of stress and perceived social support as antecedents to or sequelae of risk for depression. *Twin Res Hum Genet* 2009, **12** : 469-488

DERIJK RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation* 2009, **16** : 340-352

EBSTEIN RP, ISRAEL S, CHEW SH, ZHONG S, KNAFO A. Genetics of human social behavior. *Neuron* 2010, **65** : 831-844

ERDMANN G, BERGER S, SCHUTZ G. Genetic dissection of glucocorticoid receptor function in the mouse brain. *J Neuroendocrinol* 2008, **20** : 655-659

FEDER A, NESTLER EJ, CHARNEY DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009, **10** : 446-457

FEDERENKO IS, NAGAMINE M, HELLHAMMER DH, WADHWA PD, WUST S. The heritability of hypothalamus pituitary adrenal axis responses to psychosocial stress is context dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 6244-6250

FEDERENKO IS, SCHLOTZ W, KIRSCHBAUM C, BARTELS M, HELLHAMMER DH, et coll. The heritability of perceived stress. *Psychol Med* 2006, **36** : 375-385

FRANZ CE, YORK TP, EAVES LJ, MENDOZA SP, HAUGER RL, et coll. Genetic and environmental influences on cortisol regulation across days and contexts in middle-aged men. *Behav Genet* 2010, **40** : 467-479

FUCHIKAMI M, MORINOBU S, KURATA A, YAMAMOTO S, YAMAWAKI S. Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009, **12** : 73-82

FYFFE SL, NEUL JL, SAMACO RC, CHAO HT, BEN SHACHAR S, et coll. Deletion of *Mecp2* in *Sim1*-expressing neurons reveals a critical role for MeCP2 in feeding behavior, aggression, and the response to stress. *Neuron* 2008, **59** : 947-958

GOLDSTEIN JM, JERRAM M, ABBS B, WHITFIELD-GABRIELI S, MAKRIS N. Sex differences in stress response circuitry activation dependent on female hormonal cycle. *J Neurosci* 2010, **30** : 431-438

ISING M, DEPPING AM, SIEBERTZ A, LUCAE S, UNSCHULD PG, et coll. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur J Neurosci* 2008, **28** : 389-398

JAKOBSSON J, CORDERO MI, BISAZ R, GRONER AC, BUSSKAMP V, et coll. KAP1-mediated epigenetic repression in the forebrain modulates behavioral vulnerability to stress. *Neuron* 2008, **60** : 818-831

KAJANTIE E, PHILLIPS DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2006, **31** : 151-178

KAWAHARADA M, YOSHIOKA E, SAIJO Y, FUKUI T, UENO T, et coll. The effects of a stress inoculation training program for civil servants in Japan: a pilot study of a non-randomized controlled trial. *Ind Health* 2009, **47** : 173-182

KUDIENKA BM, KIRSCHBAUM C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 2005, **69** : 113-132

KUPPER N, DE GEUS EJ, VAN DEN BM, KIRSCHBAUM C, BOOMSMA DI, et coll. Familial influences on basal salivary cortisol in an adult population. *Psychoneuroendocrinology* 2005, **30** : 857-868

LEVINE S. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* 1957, **126** : 405

LEWITUS GM, SCHWARTZ M. Behavioral immunization: immunity to self-antigens contributes to psychological stress resilience. *Mol Psychiatry* 2009, **14** : 532-536

LUPIEN SJ, MCEWEN BS, GUNNAR MR, HEIM C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009, **10** : 434-445

MCCARTHY MM, AUGER AP, BALE TL, DE VRIES GJ, DUNN GA, et coll. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci* 2009, **29** : 12815-12823

MCGILL BE, BUNDLE SF, YAYLAOGLU MB, CARSON JP, THALLER C, et coll. Enhanced anxiety and stress-induced corticosterone release are associated with increased Crh expression in a mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, **103** : 18267-18272

MCGOWAN PO, SASAKI A, D'ALESSIO AC, DYMOV S, LABONTE B, et coll. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009, **12** : 342-348

MCLAUGHLIN KJ, BARAN SE, CONRAD CD. Chronic stress- and sex-specific neuromorphological and functional changes in limbic structures. *Mol Neurobiol* 2009, **40** : 166-182

MEANEY MJ, SZYF M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005, **7** : 103-123

MIDDELDORP CM, STUBBE JH, CATH DC, BOOMSMA DI. Familial clustering in burnout: a twin-family study. *Psychol Med* 2005, **35** : 113-120

MIDDELDORP CM, CATH DC, BOOMSMA DI. A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression. *J Affect Disord* 2006, **90** : 163-169

MORMEDE P, COURVOISIER H, RAMOS A, MARISSAL-ARVY N, OUSOVA O, et coll. Molecular genetic approaches to investigate individual variations in behavioral and neuroendocrine stress responses. *Psychoneuroendocrinology* 2002, **27** : 563-583

MURGATROYD C, PATCHEV AV, WU Y, MICALE V, BOCKMUHL Y, et coll. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 2009, **12** : 1559-1566

NORRIS FH, MURRELL SA. Prior experience as a moderator of disaster impact on anxiety symptoms in older adults. *Am J Community Psychol* 1988, **16** : 665-683

OBERLANDER TF, WEINBERG J, PAPSDORF M, GRUNAU R, MISRI S, et coll. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008, **3** : 97-106

OUELLET-MORIN I, BOIVIN M, DIONNE G, LUPIEN SJ, ARSENEAULT L, et coll. Variations in heritability of cortisol reactivity to stress as a function of early familial adversity among 19-month-old twins. *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65** : 211-218

OUELLET-MORIN I, DIONNE G, PERUSSE D, LUPIEN SJ, ARSENEAULT L, et coll. Daytime cortisol secretion in 6-month-old twins: genetic and environmental contributions as a function of early familial adversity. *Biol Psychiatry* 2009, **65** : 409-416

PAPAKOSTAS GI, MISCHOULON D, SHYU I, ALPERT JE, FAVA M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2010, **167** : 942-488. Epub 2010 Jul 1.

PARDON MC, RATTRAY I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev* 2008, **32** : 1103-1120

PESONEN U. NPY L7P polymorphism and metabolic diseases. *Regul Pept* 2008, **149** : 51-55

PLOMIN R, DAVIS OS. The future of genetics in psychology and psychiatry: microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA. *J Child Psychol Psychiatry* 2009, **50** : 63-71

RIEM MM, PIEPER S, OUT D, BAKERMANS-KRANENBURG MJ, VAN IJZENDOORN MH. Oxytocin receptor gene and depressive symptoms associated with physiological reactivity to infant crying. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010, epub

SCHARINGER C, RABL U, SITTE HH, PEZAWAS L. Imaging genetics of mood disorders. *Neuroimage* 2010, epub

SCHREIBER JE, SHIRTCLIFF E, VAN HULLE C, LEMERY-CHALFANT K, KLEIN MH, et coll. Environmental influences on family similarity in afternoon cortisol levels: twin and parent-offspring designs. *Psychoneuroendocrinology* 2006, **31** : 1131-1137

SELIGMAN ME, MAIER SF. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol* 1967, **74** : 1-9

SHIFMAN S, BHOMRA A, SMILEY S, WRAY NR, JAMES MR, et coll. A whole genome association study of neuroticism using DNA pooling. *Mol Psychiatry* 2008, **13** : 302-312

SOLIMAN F, GLATT CE, BATH KG, LEVITA L, JONES RM, et coll. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* 2010, **327** : 863-866

TAYLOR SE, KLEIN LC, LEWIS BF, GRUENEWALD TL, GURUNG RA, et coll. Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychol Rev* 2000, **107** : 411-429

TOUMA C, BUNCK M, GLASL L, NUSSBAUMER M, PALMER R, et coll. Mice selected for high versus low stress reactivity: a new animal model for affective disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2008, **33** : 839-862

TSANKOVA NM, BERTON O, RENTHAL W, KUMAR A, NEVE RL, et coll. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006, **9** : 519-525

VAN DEN OORD EJ, KUO PH, HARTMANN AM, WEBB BT, MOLLER HJ, et coll. Genomewide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism. *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65** : 1062-1071

WEAVER IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics* 2007, **2** : 22-28

WRAY NR, JAMES MR, GORDON SD, DUMENIL T, RYAN L, et coll. Accurate, large-scale genotyping of 5httlpr and flanking single nucleotide polymorphisms in an association study of depression, anxiety, and personality measures. *Biol Psychiatry* 2009, **66** : 468-476

WUST S, KUMSTA R, TREUTLEIN J, FRANK J, ENTRINGER S, et coll. Sex-specific association between the 5-HTT gene-linked polymorphic region and basal cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 2009, **34** : 972-982

ZHOU Z, ZHU G, HARIRI AR, ENOCH MA, SCOTT D, et coll. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 2008, **452** : 997-1001