



S.M. CONSOLI

Service de Psychologie Clinique
et Psychiatrie de Liaison,
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Une hyperréactivité au stress est à la fois associée à l'hypertension artérielle et prédit l'installation ultérieure de cette dernière.

Des événements de vie marquants, des catastrophes naturelles, mais aussi l'émergence soudaine et inhabituelle d'émotions violentes peuvent accroître l'incidence d'événements coronaires, bien qu'il faille distinguer les contextes à l'origine d'un état de détresse chronique et les stressseurs aigus.

Le stress professionnel, notamment s'il répond aux critères du modèle "effort-récompense", participe au risque coronarien.

De nombreuses données épidémiologiques étayent désormais la valeur prédictive de diverses variables psychosociales, indépendamment de leur association aux facteurs classiques de risque cardiovasculaire.

Le stress est-il un facteur de risque ou un facteur confondant ?

Ce texte se propose de passer en revue, sans être exhaustif, quelques données particulièrement parlantes issues de la très abondante littérature sur cœur et stress, en privilégiant les travaux ayant comme critère de jugement la survenue d'événements coronariens. Rappelons en préambule que le mot stress renvoie à la fois à la contrainte subie (ou contexte stressant ou "stresseur", encore appelé parfois "facteur de stress") menaçant l'équilibre homéostatique, et à la réponse de l'organisme pour maintenir ou tenter de rétablir l'équilibre antérieur. Un même "stresseur" peut être plus ou moins déstabilisant et avoir un impact psychologique et physiologique plus ou moins net selon le terrain à la fois biologique, mais aussi psychologique, qui le subit (c'est-à-dire selon la personnalité sous-jacente et les ressources adaptatives dont dispose l'individu).

Il importe également de distinguer des situations de stress aigu et des situations de stress chronique, des stress évitables et des stress inévitables, prévisibles ou non, solubles ou non ; il faut enfin différencier les modifications physiologiques liées à un stress expérimental (ou en "laboratoire") de l'impact des facteurs de stress naturels liés à la vie quotidienne ou, plus spécifiquement, aux conditions de travail, même si jusqu'à une certaine limite, les premières peuvent être prédictives du second.

■ STRESS, PRESSION ARTERIELLE ET RISQUE D'HYPERTENSION (HTA)

De nombreux travaux ont montré une réactivité accrue à diverses épreuves de stress (épreuve du froid, du calcul mental, discours en public, dessin en miroir, jeux vidéos...) chez des patients hypertendus comparés à des sujets normotendus et chez des normotendus ayant des antécédents familiaux d'HTA, et ce encore plus nettement parmi les sujets qui ont tendance à réprimer leurs émotions hostiles [1, 2].

En réalité, on peut retrouver chez les hypertendus un "profil d'hyperréactivité généralisée" à des facteurs de stress aigu, non seulement au niveau des paramètres hémodynamiques, mais aussi en ce qui concerne l'axe corticotrope et diverses variables immunitaires [3].

On sait aussi que l'HTA "blouse blanche", se manifestant par des anomalies limitées à une mesure au cabinet du médecin, est clairement corrélée à une hyperréactivité à des stress de laboratoire à type de "discours en public" [4]. Une réactivité accrue à une panoplie d'épreuves standardisée constitue en soi un facteur de risque d'installation d'une HTA permanente, comme cela a été démontré dans la cohorte de l'étude CARDIA, au cours de 13 ans de suivi de 4 202 normotendus, âgés de 18 à 30 ans [5].

Quant au stress professionnel, lorsque ce dernier est défini de manière réductrice comme la simple somme des contraintes subies au travail, la plupart des études échouent à prouver qu'il soit prédictif d'une élévation des chiffres tensionnels mesurés au cabinet du médecin [6].

■ EVENEMENTS DE VIE TRAUMATIQUES, CATASTROPHES NATURELLES ET RISQUE CORONAIRE

Plusieurs situations "exemplaires" ont fait l'objet de travaux méthodiques à ce sujet. Certains auteurs se sont ainsi focalisés sur des événements marquants laissant des traces durables chez ceux qui les ont vécus. Il est apparu, par exemple, que la perte d'un enfant mineur était associée à un risque relatif (RR) de 1,36 d'un infarctus fatal (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,98-1,88) au cours des six premières années, et de 1,58 (IC à 95 % : 1,08-2,30) au cours des onze années suivantes [7].

Les études épidémiologiques concernant les conséquences de catastrophes naturelles sont un autre "grand classique". Il a été noté, par exemple, que le tremblement de terre de Los Angeles, en 1994, s'est soldé par un accroissement des décès par infarctus du myocarde (IDM) dans la ville, surtout au cours des 24 premières heures (52 morts supplémentaires par rapport à la moyenne quotidienne de 73 par jour), avec toutefois une diminution relative des cas survenus au cours des deux semaines suivantes (57 décès de moins par rapport au nombre attendu) [8].

Cette observation épidémiologique très élégante laisserait entendre, en tout cas en ce qui concerne l'effet déclencheur de stressseurs aigus mettant immédiatement la vie d'une population en danger, qu'il existe un effet de "sélection", ou de recrutement des individus les plus fragiles sur le plan cardiologique, entraînés de la sorte vers une mort prématurée, sans que le cours évolutif global de la maladie athéroscléreuse ne

soit véritablement changé. Les auteurs émettent même l'hypothèse d'une résilience relative, du moins transitoire, des survivants à la catastrophe, non seulement plus "résistants", à la base, à des facteurs de stress, mais aussi, le cas échéant, mieux adaptés aux stress rencontrés ultérieurement, après la confrontation "initiatique" à une épreuve aussi extrême.

Des observations tirées de l'expérimentation animale viendraient à l'appui de cette hypothèse, les lésions myocardiques provoquées par occlusion artérielle coronaire étant moins étendues en cas de "conditionnement" par une occlusion plus brève antérieure ou en cas d'injection antérieure de catécholamines.

■ EMOTIONS BRUTALES

Une autre situation souvent citée est le déroulement de certaines compétitions sportives, notamment de matches de football déterminants. Un exemple très parlant est celui de la coupe du monde de football qui s'était déroulée en France en 1998, compétition au cours de laquelle, après plusieurs victoires, la Grande-Bretagne avait été éliminée par l'Argentine lors de l'épreuve des tirs au but. La période de référence étant une période de deux jours en dehors de tout match, les deux jours qui ont suivi l'échec de la Grande-Bretagne se sont traduits par un accroissement des admissions dans les hôpitaux anglais pour IDM (RR = 1,25 ; IC à 95 % : 1,08-1,44). Il faut noter que cette surmorbidity concernait spécifiquement les événements coronaires, aucun résultat significatif n'ayant été retrouvé pour les accidents vasculaires cérébraux ou les accidents de la route [9].

Möller *et al.* ont interviewé systématiquement 660 patients hospitalisés pour un primo-infarctus non fatal, dans le cadre du Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP), à la recherche d'épisodes de colère survenus au cours des 26 heures précédant l'événement coronaire ("Onset study"). L'exposition à des accès de colère au cours de cette période a été comparée pour chaque sujet à l'exposition concernant une autre période à distance de l'infarctus, chaque sujet étant ainsi son propre témoin.

Les résultats montrent que l'exposition à une émotion intense de colère au cours de l'heure qui précède l'infarctus est associée à un RR d'événement coronaire de 9 (IC à 95 % : 4,4-18,2). Les valeurs ne sont plus significatives si l'on considère des périodes distantes de plus d'une heure par rapport à l'événement. Par contre, le risque est encore plus élevé si on exclut,

- L'invocation du stress dans l'étiopathogénie de la maladie coronaire ne se résume pas à un système de croyances répandues en population générale ou à une rationalisation commode chez un certain nombre de malades.
- Des facteurs de stress aigu et des accès d'émotion violente peuvent précipiter la survenue d'un infarctus du myocarde ou être à l'origine d'une mort subite en "recrutant" les individus les plus fragiles sur le plan coronarien.
- Des contextes de stress chronique, ainsi que d'autres caractéristiques psychosociales durables quantifiables grâce à des instruments standardisés, sont associés et/ou prédisent le risque coronarien, même après ajustement sur l'ensemble des facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire.
- Le stress professionnel représente un facteur de risque coronarien à part entière, à condition d'être défini comme une combinaison entre contraintes subies et marge décisionnelle limitée et/ou entre efforts déployés et récom-

par précaution méthodologique, les cas ayant comporté des symptômes prémonitoires de l'infarctus (douleurs angineuses, malaises, etc.) (RR = 15,7; IC à 95 % : 7,6–33,4). Ce sont surtout les patients qui n'ont pas l'habitude d'éprouver des accès de colère qui paraissent à risque (RR = 115,2; IC à 95 % : 51,0–260,6) comparativement à ceux qui sont habitués à de tels accès (RR = 4,3; IC à 95 % : 1,0–18,6) [10].

Ces données peuvent être rapprochées des résultats disponibles en matière de survenue d'événements coronariens aigus au cours d'un rapport sexuel, le risque étant certain en tant que risque relatif, mais infime dans l'absolu et lié essentiellement à l'effort physique fourni, plus qu'à l'émotion associée [11].

Un trouble anxieux spécifique, responsable de réactions émotionnelles excessives et parfois invalidantes lorsqu'un individu se voit exposé à certaines situations ou objets auxquels il attribue de manière irrationnelle un caractère dangereux, est le "trouble phobique". On dispose désormais de plusieurs études prospectives suggérant le caractère prédictif de l'anxiété phobique, non pas tant à l'égard d'événements cardiovasculaires non fatals qu'à l'égard de la mortalité cardiaque et tout particulièrement du risque de mort subite [12]. Le mécanisme en jeu semble consister essentiellement en accès de tachycardie ventriculaire, vraisemblablement favorisés par un état myocardique déficient.

■ LE STRESS PROFESSIONNEL

Deux grands modèles ont été développés pour tenter de définir, dans sa complexité, le stress professionnel.

Le modèle de Robert Karasek définit le stress au travail comme la combinaison d'une accumulation de contraintes (horaires, conditions spatiales, sonores, etc.) et de pressions (rentabilité) et d'une faible marge décisionnelle personnelle (liberté limitée pour organiser son travail à sa guise) [13]. Les sujets les moins stressés professionnellement sont censés avoir peu de contraintes et une forte marge décisionnelle. Dans ce modèle, les emplois dits "passifs" sont définis par une marge décisionnelle et des contraintes réduites, alors que les emplois actifs cumulent une marge décisionnelle et des contraintes élevées. Ce modèle, d'origine nord-américaine, est celui qui a été le plus utilisé dans les études épidémiologiques.

Le modèle de Johannes Siegrist (Effort – Reward – Imbalance) a été développé en Allemagne peu après celui de Karasek. Il est basé sur l'équilibre entre les efforts fournis et les gratifications ou récompenses obtenues [14]. Selon ce modèle, il y a stress professionnel lorsqu'il existe un déséquilibre entre les efforts qu'une personne consent à fournir dans son travail et les récompenses qu'elle reçoit en retour. Deux types d'efforts sont considérés :

- les efforts extrinsèques correspondent aux contraintes physiques ou psychologiques déjà inscrits dans le modèle de Karasek (contraintes de temps, interruptions, responsabilités, heures supplémentaires, charge physique, augmentation de la demande),
- les efforts intrinsèques sont le reflet de la personnalité sous-jacente (besoin d'approbation, compétitivité et hostilité latente, impatience et irritabilité disproportionnées, surinvestissement professionnel avec incapacité à prendre de la distance vis-à-vis du travail).

Quant aux récompenses, elles sont de trois sortes : les gains monétaires, l'estime reçue de la part des collègues et des supérieurs et le degré de contrôle sur son statut professionnel (perspective de promotion, sécurité de l'emploi...). Ce modèle a aussi été utilisé dans des enquêtes épidémiologiques.

C'est la combinaison de ces deux modèles qui fournit les RR ajustés les plus élevés d'IDM dans la cohorte SHEEP : 2,02 (IC à 95 % : 1,34–3,07) pour les hommes et 2,19 pour les femmes (IC à 95 % : 1,11–4,28) [15].

Le modèle "effort-récompense" a également été testé dans la cohorte des fonctionnaires britanniques Whitehall II, qui a fourni des données validées contenant les cas d'infarctus incident pour 6 895 hommes et 3 413 femmes suivis en moyenne sur 11 ans. Les OR d'événements coronariens pour le quartile le plus élevé de stress professionnel sont respecti-

vement de 1,36 (IC à 95 % : 11,2–1,65) et de 1,26 (1,03–1,55) après ajustement sur l'âge, le sexe et le grade professionnel, ou après ajustement additionnel sur les facteurs classiques de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, cholestérol, indice de masse corporelle, sédentarité, mais aussi consommation alcoolique) [16].

■ AUTRES TRAVAUX SUR LE STRESS

La pertinence du profil comportemental de type A en tant que facteur de risque ou de pronostic cardiovasculaire sera évoquée dans un autre article de ce numéro. Disons ici que ce profil, associant un sentiment d'urgence du temps et un sens aigu de la compétitivité, avait été décrit par deux cardiologues américains, Friedman et Rosenman, dans l'espoir de pouvoir ainsi dépister des individus hyperréactifs au stress [17].

La vie citadine elle-même, et notamment le fait de vivre dans une grande métropole comme la ville de New York, a été associée à une surmortalité de causes cardiovasculaires : Christenfeld *et al.* ont ainsi retrouvé des taux de 155 % de décès pour des citoyens new-yorkais décédant à New York par rapport à la moyenne nationale, après ajustement sur le sexe, l'âge et la race (mais pas sur le niveau socio-économique...); il existait également une surmortalité de 134 % pour des citoyens d'autres lieux de résidence américains, transitant et venant à décéder à New York, alors qu'à l'inverse, le taux de décès en dehors de New York pour des citoyens new-yorkais n'était que de 80 % [18].

Dans le cadre de l'essai interventionnel MRFIT, le fait d'avoir pris régulièrement des vacances au cours des neuf

ans de suivi par rapport au groupe prenant peu ou pas de vacances a été associé à un RR de mort cardiovasculaire de 0,71 (IC à 95 % : 0,58–0,89). Les auteurs concluent que les vacances... "sont bonnes pour la santé" [19]. On s'en serait douté, mais c'est toujours plus rassurant de pouvoir le démontrer. Cela dit, il est possible que ce ne soit pas en soi le fait de prendre ou non des vacances qui soit en cause, mais le profil de personnalité sous-jacent, avec les caractéristiques neurophysiologiques qui lui sont associées : on sait, par exemple, que les individus de type A, polarisés par leur travail et mus par le besoin d'être toujours en action, ont tendance à prendre moins de vacances que les autres...

Le rôle prédictif des facteurs de stress (au travail ou au domicile) faisait partie des variables étudiées dans l'étude internationale INTERHEART (11 119 patients ayant présenté un premier infarctus, comparés à 13 648 sujets contrôle, dans 52 pays différents). Des odds ratio (OR) de 1,45 (IC à 95 % : 1,30–1,61) et de 2,17 (IC à 95 % : 1,84–2,55) ont été associés respectivement à la notion de périodes de stress répétitives et à celle de stress permanent. Un OR de 1,48 (IC à 95 % : 1,33–1,64) a été également retrouvé, dans cette même étude, en ce qui concerne la survenue au cours des douze derniers mois d'un événement de vie éprouvant [20].

Il est intéressant de noter que même si les niveaux de stress rapportés au sein de cette étude varient d'un pays ou d'une région géographique ou encore d'un groupe ethnique à l'autre, l'effet du stress se manifeste toujours dans le même sens, d'où une forte homogénéité des résultats.

Les cas comparés aux contrôles rapportaient par ailleurs plus fréquemment la notion d'une période dépressive ayant duré

Facteur de risque	OR 1 (IC à 99 %)	PRA 1	OR 2 (IC à 99 %)	PRA 2
Tabagisme actuel ou passé	2,27 (2,11-2,44)	36,4 %	2,04 (1,86-2,25)	35,7 %
Diabète	3,08 (2,77-3,42)	12,3 %	2,37 (2,07-2,71)	9,9 %
HTA	2,48 (2,30-2,68)	23,4 %	1,91 (1,74-210)	17,9 %
Obésité abdominale (tertile supérieur)	2,24 (2,06-2,45)	33,7 %	1,62 (1,45-1,80)	20,1 %
ApoB/ApoA1 (quintile supérieur)	3,87 (3,39-4,42)	54,1 %	3,25 (2,81-3,76)	49,2 %
Activité physique	0,72 (0,65-0,79)	25,5 %	0,86 (0,76-0,97)	12,2 %
Consommation de fruits et légumes	0,70 (0,64-0,77)	12,9 %	0,70 (0,62-0,79)	13,7 %
Consommation d'alcool	0,79 (0,73-0,86)	13,9 %	0,91 (0,82-1,02)	6,7 %
Vulnérabilité psychosociale	2,51 (2,15-2,93)	28,8 %	2,67 (2,21-3,22)	32,5 %
Combinaison de tous les facteurs	129,20 (90,24-184,99)	90,4 %	129,20 (90,24-184,99)	90,4 %

Tableau 1 : Odds ratio (OR) et pourcentages de risque attribuables (PRA) pour 9 facteurs de risque examinés dans l'étude INTERHEART (adapté de Yusuf S. et al.) [21]. OR1 et PRA 1 : après ajustement sur le sexe, l'âge et le tabac ; OR2 et PRA2 : après ajustement additionnel sur les 8 autres facteurs de risque.

au moins deux semaines, au cours des 12 mois précédents ; ils étaient également caractérisés par des scores plus bas de contrôle perçu, c'est-à-dire par une moindre conviction de pouvoir avoir prise sur les événements de leur vie.

Un "score composite" de vulnérabilité psychosociale a été établi pour chacun des participants de l'étude INTERHEART à partir des 4 variables psychologiques mesurées systématiquement (stress, événements de vie éprouvants, humeur dépressive, contrôle perçu insuffisant). Le **tableau I** résume les OR et les pourcentages de risque attribuables (PRA) (ou risques attribuables dans la population) relatifs à 9 facteurs de risque, y compris la vulnérabilité psychosociale, examinés dans l'étude INTERHEART [21].

On peut y remarquer la "robustesse" relative du risque psychosocial qui, non seulement ne diminue pas, mais augmente légèrement après ajustement sur l'ensemble des autres facteurs de risque. Par ailleurs, cette catégorie de risque arrive, en finale, au 3^e rang par ordre d'importance, juste après la dyslipidémie et le tabagisme, mais bien avant l'HTA, l'obésité abdominale ou la sédentarité... En théorie, donc, 32,5 % des cas d'infarctus pourraient être évités si, indépendamment de l'exposition aux autres facteurs de risque, il était possible de prévenir ou de traiter les facteurs de vulnérabilité psychosociale.

■ TENSION PSYCHIQUE, TENDANCE A SE FAIRE DU SOUCI

D'autres formes plus banales d'anxiété ont également fait l'objet d'études prospectives, qu'il s'agisse de la tendance à se faire du souci ("worrying") dans le cadre de la Normative Aging Study [22], ou encore de la tension psychique au sein de la cohorte de Framingham. Des données récentes issues de cette dernière indiquent en effet que le fait de se sentir "sous tension" (nervosité, difficultés à se relaxer ou d'endormissement, impatience...) prédit une plus grande incidence sur 10 ans d'IDM (le RR ajusté est de 1,25 (IC à 95 % : 1,05-1,49) pour l'augmentation d'un écart-type de l'échelle de tension psychique), mais aussi une incidence accrue d'épisodes de fibrillation auriculaire et un accroissement de la mortalité globale [23].

■ CONCLUSION

Les travaux dont nous disposons constituent un corpus cohérent d'arguments pour défendre la thèse selon laquelle le rôle du stress sur la maladie cardiovasculaire, et en particulier le déve-

loppement de l'insuffisance coronaire et la survenue de ses complications, ne peut se réduire à un alibi ou à une reconstruction a posteriori opérée par les patients. La robustesse des résultats issus d'études transversales et surtout d'études de cohorte, après ajustement sur les facteurs "classiques" de risque cardiovasculaire, pousserait à rejeter l'hypothèse selon laquelle le stress, du moins le stress chronique, serait un facteur confondant.

En revanche, on peut penser que des stress aigus ou des émotions violentes et inhabituelles puissent recruter les individus les plus vulnérables, sans participer à l'étiopathogénie de la maladie vasculaire. Le stress pourrait ainsi, sur un terrain plus ou moins prédisposé, concourir à l'installation des classiques facteurs de risque cardiovasculaires, sans que ses effets ne se réduisent obligatoirement à la médiation de ces "variables intermédiaires".

Reste enfin à démontrer, pour que le stress puisse prétendre à être élu au rang des variables étiologiques dans le champ cardiovasculaire, qu'une prévention primaire ou secondaire portant sur des facteurs de vulnérabilité psychosociale peut réellement enrayer le cours naturel de la maladie. ■

Bibliographie

1. MANCIA G, PARATI G. Reactivity to physical and behavioural stress and blood pressure variability in hypertension. In : Julius S, Basset DR (editors) : Handbook of hypertension, vol 9 : Behavioral factors in hypertension. 1987, Elsevier, Amsterdam : pp. 104-22.
2. ESLER M, PARATI G. Is essential hypertension sometimes a psychosomatic disorder ? *J Hypertens*, 2004 ; 22 : 873-6.
3. NYKLIKEC I, BOSCH JA, AMERONGEN AV. A generalized physiological hyper-reactivity to acute stressors in hypertensives. *Biol Psychol*, 2005 ; 70 : 44-51.
4. PALATINI P, PALOMBA D, BERTOLO O, MINGHETTI R, LONGO D, SARLO M, PESSINA AC. The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens*, 2003 ; 21 : 545-53.
5. MATTHEWS KA, KATHOLI CR, MCCREATH H, WHOOLEY MA, WILLIAMS DR, ZHU S, MARKOVITZ JH. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*, 2004 ; 110 : 74-8.
6. DE GAUDEMARIS R, LANG T, HAMICI L, DIENNE E, CHATELLIER G. Groupe d'épidémiologie SFHTA. Facteurs socioprofessionnels, contraintes de l'environnement professionnel et maladies cardiovasculaires. *Ann Cardiol Angeiol*, (Paris) 2002 ; 51 : 367-72.
7. LI J, HANSEN D, MORTENSEN PB, OLSEN J. Myocardial infarction in parents who lost a child : a nationwide prospective cohort study in Denmark. *Circulation*, 2002 ; 106 : 1634-9.
8. KLONER RA, LEOR J, POOLE WK, PERRITT R. Population-based analysis of the effect of the Northridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles County, California. *J Am Coll Cardiol*, 1997 ; 30 : 1174-80.
9. CARROLL D, EBRAHIM S, TILLING K, MACLEOD J, SMITH GD. Admissions for myocardial infarction and World Cup football : database survey. *BMJ*, 2002 ; 325 : 1439-42.
10. MOLLER J, HALLQVIST J, DIDERICHSEN F, THEORELL T, REUTERWALL C, AHLBOM A. Do episodes of anger trigger myocardial infarction ? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Psychosom Med*, 1999 ; 61 : 842-9.

11. MULLER JE, MITTLEMAN MA, MACLURE M, SHERWOOD JB, TOFLER GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA*, 1996; 275: 1405-9.
12. KAWACHI I, COLDITZ GA, ASCHERIO A, RIMM EB, GIOVANNUCCI E, STAMPER MJ, WILLETT WC. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*, 1994; 89: 1992-7.
13. KARASEK R, BAKER D, MARXER F, AHLBOM A, THEORELL T. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health*, 1981; 71: 694-705.
14. SIEGRIST J, SIEGRIST K, WEBER I. Sociological concepts in the etiology of chronic disease: the case of ischemic heart disease. *Soc Sci Med*, 1986; 22: 247-53.
15. PETER R, SIEGRIST J, HALLQVIST J, REUTERWALL C, THEORELL T. SHEEP Study Group. Psychosocial work environment and myocardial infarction: improving risk estimation by combining two complementary job stress models in the SHEEP Study. *J Epidemiol Community Health*, 2002; 56: 294-300.
16. KUPER H, SINGH-MANOUEX A, SIEGRIST J, MARMOT M. When reciprocity fails: effort-reward imbalance in relation to coronary heart disease and health functioning within the Whitehall II study. *Occup Environ Med*, 2002; 59: 777-84.
17. FRIEDMAN M, ROSENMAN RH. Association of a specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA*, 1959; 169: 1286-95.

18. CHRISTENFELD N, GLYNN LM, PHILLIPS DP, SHRIRA I. Exposure to New York City as a risk factor for heart attack mortality. *Psychosom Med*, 1999; 61: 740-3.
19. GUMP BB, MATTHEWS KA. Are vacations good for your health? The 9-year mortality experience after the multiple risk factor intervention trial. *Psychosom Med*, 2000; 62: 608-12.
20. ROSENGREN A, HAWKEN S, OUNPUU S, SLIWA K, ZUBAID M, ALMAHMEED WA, BLACKETT KN, SITTHI-AMORN C, SATO H, YUSUF S. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 953-62.
21. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DARS T, AVEZUM A, LANAS F, MCQUEEN M, BUDAJ A, PAIS P, VARIGOS J, LISHENG L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-52.
22. KUBZANSKY LD, KAWACHI I, SPIRO A 3RD, WEISS ST, VOKONAS PS, SPARROW D. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Circulation*, 1997; 95: 818-24.
23. EAKER ED, SULLIVAN LM, KELLY-HAYES M, D'AGOSTINO RB SR, BENJAMIN EJ. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*, 2005; 67: 692-6.

Votre liberté, Notre métier.



- **Télésécrétariat.**
- **Permanence téléphonique.**
- **Filtrage d'appels.**
- **Gestion d'agenda.**
- **Gestion des 35 heures.**

Préparez votre rentrée!



Contactez-nous:

Tel: 01 75 00 13 30 Email: contact@callsassonn.com

Visitez-nous: www.callsassonn.com