

LE CONCEPT DE STRESS: HANS SELYE

Charles Oliver (Marseille)

Michel Grino (Département de Recherche Clinique, Centre Gérontologique Départemental, Marseille)

Le stress a pris une place importante dans notre vie quotidienne. Des milliers de livres, des centaines de milliers d'articles y ont été consacrés. Le mot stress a été créé au XIV^{ème} siècle en Grande Bretagne*. Au XVII^{ème} siècle, il désignait la souffrance, les ennuis, l'affliction. Au XIX^{ème} siècle, le mot a pris un autre sens et désigna l'agent, la contrainte à l'origine de la souffrance, des ennuis (2). C'est au XX^{ème} siècle qu'ont débuté les premières études biologiques et médicales sur le stress. Ce terme a été introduit en France en 1950 à la suite des travaux d'Hans Selye, un médecin austro-canadien, qui en a décrit et diffusé le concept biologique et les effets physiopathologiques. Le concept de stress a ensuite évolué, il a été étendu à de nombreuses disciplines, la psychiatrie, la psychologie, la médecine du travail, la sociologie. Dans ce texte, nous évoquerons la carrière d'Hans Selye et son rôle dans la naissance et la diffusion de ce concept

*le mot anglais stress est issu par apherèse de distress (affliction) ou de l'ancien français, estrecier, estressier, verbe issu du latin, stringere, serrer, resserer, estreindre (1).

Origines et formation d'Hans Selye (1907-1982) (3,4)

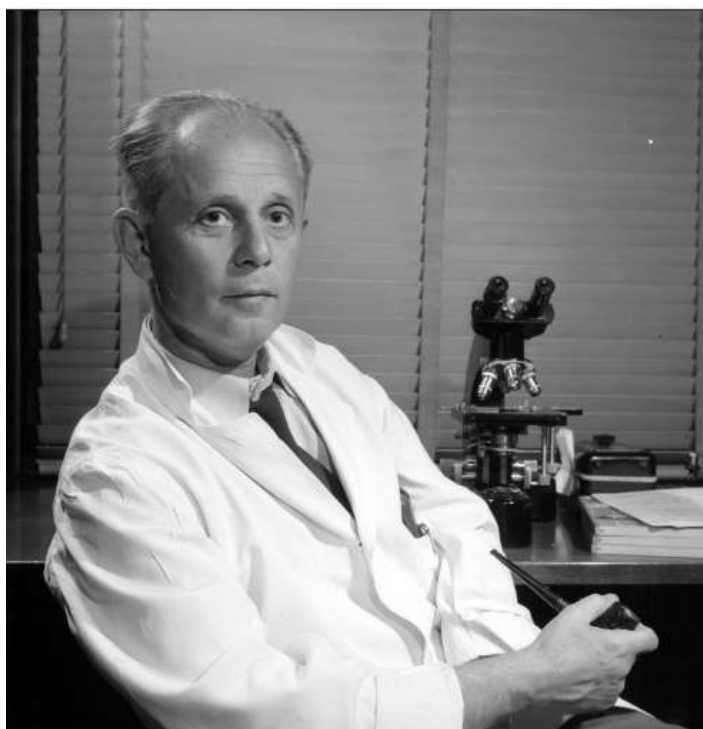


Figure 1. Hans Selye 1956, Photographie de Chris Lund

Hans Selye est né à Vienne le 26 janvier 1907. Son père, Hugo Selye, d'origine hongroise était chirurgien-colonel dans un régiment de hussards de l'armée impériale austro-hongroise, il créa plus tard sa propre clinique chirurgicale. Sa mère, d'origine autrichienne, qui administrait la clinique, eut une forte influence sur Hans dans sa recherche constante de l'excellence. Hans comprenait plusieurs langues dès sa petite enfance ; sa mère parlant allemand, son père insistant pour qu'il connaisse le hongrois ; de plus, il fut élevé successivement par deux gouvernantes, l'une anglaise, l'autre française. La scolarité de Hans Selye se déroula à Komaron, ville hongroise à la frontière de la Tchécoslovaquie, où ses parents s'étaient installés et vécurent à la fin de la guerre 1914-1918. À 17 ans, il entra à l'école de médecine de l'université Charles à Prague, en République tchèque, ce qui lui donna l'occasion de pratiquer une autre langue, le tchèque. Pendant ses études de médecine, Hans Selye fit un stage d'une année à Paris et de quelques mois à Rome. Il revint à Prague en 1927 ; il y fut assistant du Pr. Arthur Biedl, en pathologie expérimentale. Il fut reçu docteur en médecine, en 1929, et deux ans plus tard , docteur ès sciences, en chimie organique. Il décida de s'orienter vers la recherche et de ne pas succéder à son père à la tête de la clinique chirurgicale. En 1931, il partit pour deux ans à Baltimore comme « research fellow » de la Fondation Rockefeller, à Johns Hopkins University. Cependant, il ne se plut pas dans cette université, il y trouvait la vie insupportable et il avait le mal du pays. Il était sur le point de rentrer à Prague lorsque des étudiants canadiens de l'université Johns- Hopkins lui conseillèrent de demander son transfert à l'Université McGill à Montréal (3). C'est ainsi qu'Hans Selye termina son stage sous la direction du professeur James Bertram Collip. Celui-ci avait fait partie avec Banting, Best, et MacLeod du quatuor de l'Université de Toronto qui avait découvert l'insuline dans les années 1920. Seuls Banting et MacLeod furent récompensés par le prix Nobel de Physiologie et de Médecine. En 1926, Collip, un brillant chimiste, isola la Parathormone et en 1928 l'ACTH, peu après son arrivée à la tête du Département de biochimie de l'Université McGill. Il chargea Hans Selye de rechercher de nouvelles hormones dans les ovaires. Selye s'investit dans ce projet, il publia 4 articles entre 1933 et 1935. Il travaillait avec Thomas McKeown, étudiant postdoctoral du National Research Council de 1932 à 1934. T McKeown quittera la recherche biologique pour la recherche en médecine sociale. La thèse de McKeown » est connue, thèse selon laquelle, la croissance démographique et l'amélioration de la santé des deux derniers siècles s'étaient dues aux progrès socio-économiques (meilleure alimentation et hygiène plutôt qu'aux progrès de la médecine.

En 1934, Hans Selye, âgé de 27 ans, fut nommé assistant professeur dans dans le Département de biochimie.

Description du Syndrome Général d'Adaptation

A la recherche de nouvelles hormones ovariennes, Selye injectait des extraits ovariens à des rattes afin d'identifier d'éventuelles hormones. Les rattes toléraient mal les extraits ovariens, elles étaient moins actives, avaient moins d'appétit et perdaient du poids. A l'autopsie, Selye découvrit chez tous les animaux une triade inattendue: une atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques, des ulcères de l'estomac et du duodénum et une hypertrophie des glandes surrénales. Rappelons que les glandes surrénales sont composées de la médullosurrénale qui produit l'adrénaline et de la corticosurrénale qui l'entoure et qui sécrète des stéroïdes, les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone) et les minéralocorticoïdes (aldostérone). L'augmentation de volume des glandes surrénales portait sur les corticosurrénales dont l'analyse histologique montrait une hyperactivité.

Ces effets ne pouvaient être dus à une hormone ovarienne. Déception de Selye, adieu la découverte d'une nouvelle hormone ! Selye était découragé mais il ne voulait pas en rester là, il voulait comprendre ce qui s'était passé chez ces rattes. Il émit hypothèse que les extraits bruts, non purifiés, pouvaient agir comme des agents toxiques. Hypothèse qu'il confirma en reproduisant les mêmes effets, la même triade, par l'injection d'une petite dose de formol ou d'autre agent toxique.

Selye dira plus tard que les réactions qu'il observait chez les rattes lui rappelaient ce qu'il avait noté pendant ses études de médecine à Prague, que des patients souffrant de maladies différentes présentaient un même ensemble de plaintes et de symptômes, ce que Selye appellera plus tard le *syndrome de simple état de maladie*.

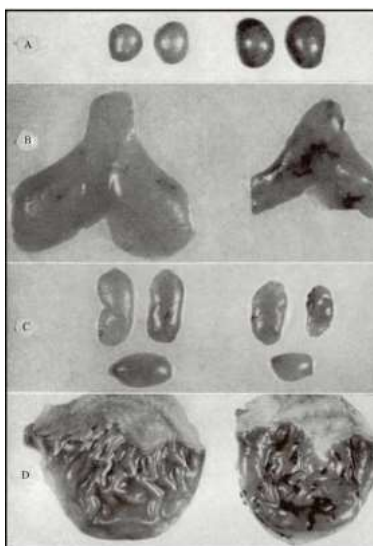


Figure 2. Le syndrome général d'adaptation.
A. glandes surrénales. B. thymus. C. ganglions lymphatiques. D. muqueuse gastrique de rats témoins (colonne de gauche) ou exposés à un agent toxique (colonne de droite)

Selye délaissa la recherche de nouvelles hormones et décida d'étudier les réponses de l'organisme aux agents toxiques, un projet critiqué dans le Département de biochimie comme en témoigne la réponse d'un de ses membres seniors : *mais, enfin, Selye, essayez de vous rendre compte de ce que vous faites avant qu'il ne soit trop tard. Vous n'allez tout de même pas décidé de passer toute votre vie à étudier la pharmacologie de la saleté !* Peu d'encouragements, mais un soutien moral efficace et une aide financière de Frédéric Banting, prix Nobel avec la découverte de l'insuline, devenu membre du Conseil National de la Recherche scientifique du Canada.

Selye ne tint pas compte des critiques et il réalisa un protocole expérimental pour suivre l'évolution des effets de l'exposition à des agressions chirurgicales ou de l'administration de doses subléthales de diverses substances (atropine, morphine, formaldéhyde...), toujours chez le rat. Il publie les résultats de l'étude dans une courte lettre (75 lignes, 593 ou 573 mots) à la prestigieuse revue scientifique *Nature* (numéro du 4 juillet 1936, 4). Il y décrit un syndrome typique, avec les mêmes symptômes quelque soient les agents auxquels les rats étaient exposés. Ce syndrome évoluait en trois phases successives :

- *la phase d'alarme* avec l'atrophie des ganglions lymphatiques, des œdèmes, des érosions gastriques et intestinales.

- *la phase de résistance*, avec l'augmentation du volume des surrénales et la diminution des œdèmes

- *la phase d'épuisement* si les injections d'agents nocifs sont répétés, avec une altération de l'état général et la mort.

Selye démontrait ainsi que les réponses biologiques à un ensemble de facteurs nocifs, chirurgie, exposition au froid, injection de drogues à doses subléthales sont identiques quelque soit le facteur stressant. Selye appella cette réponse triphasique, alarme, résistance, épuisement, le *syndrome général d'adaptation* (SGA).

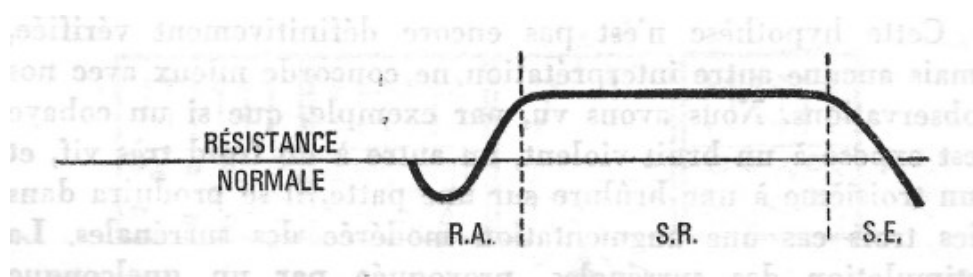


Figure 3. Les trois phases du syndrome général d'adaptation (11). RA réaction d'alarme ; SR stade de résistance ; SE stade d'épuisement.

Selye désignait par adaptation biologique les modifications d'un animal ou d'une plante (ou de ses parties ou organes) en vue d'une meilleure accommodation de son existence aux conditions du milieu naturel.

Le mot stress ne figurait pas dans l'article de Nature. Selye utilisa le mot stress, pour la première fois, la même année dans un article co-signé avec McKeown, *cold stress*, le mot stress signifiant le facteur stressant. Nous verrons plus loin qu'il utilisera et popularisera ce terme pour définir l'état de tension, de pression, de l'organisme en réaction à un agent nocif ou facteur de stress.

Originalité des travaux de Selye

Avant Selye, un grand physiologiste américain, Walter Cannon avait décrit à partir de 1914, les réactions de l'organisme à une forte émotion. Il utilisait les rayons X pour étudier la digestion chez les chats à qui il faisait boire la baryte avec une canule. Le comportement des chats pendant son étude le conduisit à étudier l'influence des émotions sur l'organisme. Il démontra que l'émotion, la peur étaient à l'origine d'une stimulation de la sécrétion d'adrénaline et de l'activité du système sympathique. Il schématisa la réaction comportementale à une grande émotion à l'expression *fight or flight* la fuite (*flight*) si c'est la peur, la lutte (*fight*) (5). Les découvertes de Selye et Cannon sont des exemples de sérendipité. Comme de nombreuses grandes découvertes, elles furent le résultat de la combinaison du hasard et de la perspicacité du chercheur.

L'apport essentiel de Selye a été la démonstration de la stimulation des corticosurrénales dans le SGA, un résultat qui fut confirmé ultérieurement dans de nombreuses études et par les dosages des glucocorticoïdes (cortisol) plasmatiques. Selye établira un lien entre cette stimulation et la phase de résistance du SGA. Cette hyperactivité des corticosurrénales incita Selye à s'investir dans plusieurs études sur les stéroïdes. Il publia une importante étude sur la classification et la pharmacologie des stéroïdes, une étude en 4 volumes (*Encyclopedia of Endocrinology*). Il montra que les minéralocorticoïdes avaient une action pro-inflammatoire, négative sur le SGA et que les glucocorticoïdes avaient une action anti-inflammatoire, bénéfique sur le SGA (6). Cette action des glucocorticoïdes sera utilisée ultérieurement dans le traitement de plusieurs pathologies, notamment la polyarthrite rhumatoïde, un traitement révolutionnaire dans les années 1950 (7). Enfin, Selye incita Roger Guillemin, étudiant dans son équipe, à s'investir plus tard dans la recherche du *médiateur* hypothalamique stimulant la sécrétion d'ACTH et du cortisol, le corticotrophin releasing factor (CRF). Il influença probablement aussi Andrew Schally qui débuta sa recherche sur le CRF à Montréal dans le laboratoire de M. Saffran. C'est à

Montréal que naquit le projet de caractérisation des neurohormones hypothalamiques que Guillemin et Schally ont mené à bien aux Etats Unis.

Enfin, Selye suggéra qu'il y avait des liens entre les signes non spécifiques du SGA et la pathologie. Comme il a été indiqué plus haut, les réponses non spécifiques à des agents nocifs différents lui rappelaient les plaintes et symptômes qu'avaient en commun des patients souffrant de maladies différentes. L'enseignement médical était limité aux signes spécifiques de chaque maladie et ignorait les plaintes non spécifiques de ces patients, la fatigue, la perte d'appétit, la perte de poids, le besoin de rester allongé.

Création de l'Institut de médecine et chirurgie expérimentale

Selye quitta l'Université McGill I en 1945. Un départ qui avait été motivé par des conflits avec plusieurs collègues universitaires qui mettaient en doute la validité de ses travaux et lui reprochaient d'avoir accepté des financements de compagnie pharmaceutiques en dehors du contrôle par l'institution. Une belle opportunité se présentait à l'Université de Montréal. Selye y déménagea et y créa l'Institut de Médecine et Chirurgie Expérimentale, un centre pilote pour l'étude des interactions entre les facteurs environnementaux, les fonctions hormonales et la santé.

Stress, stresser ou agent stressant

Avant 1950, Selye utilisait le terme « stress », pour désigner le facteur à l'origine des réponses adaptatives, en témoigne l'extrait d'un article de 1946: *le syndrome général d'adaptation est la somme des réactions non-spécifiques du corps qui suivent une exposition longue, continue à un stress (7)*.

Selye a ensuite évolué, le stress est passé du statut de déclencheur externe à celui de processus internes, physiologique ou pathologique. Au sens biologique du terme, affirmait-il en 1950, *“le stress est un processus physiologique ou pathologique”*; « *le stress est l'interaction entre les dommages et la défense, tout comme en physique la tension ou la pression résulte de l'interaction entre une force et la résistance qui lui est opposée* ». Selye a de plus en plus utilisé *stress* au lieu de *syndrome général d'adaptation*. Le stress est l'état de l'organisme soumis aux modifications biologiques, non spécifiques du SGA (8).

Que disent les dictionnaires ? Les dictionnaires français, le Larousse, le Robert, l'Académie française, ont adopté cette définition : *le stress comme l'état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque* (Larousse). Aux Etats Unis, le dictionnaire Webster est plus nuancé car il en donne deux définitions: 1.facteur physique, chimique ou émotionnel qui provoque une tension

corporelle ou mentale. 2. état résultant d'un stress: tension corporelle ou mentale résultant de facteurs qui tendent à modifier un équilibre existant.

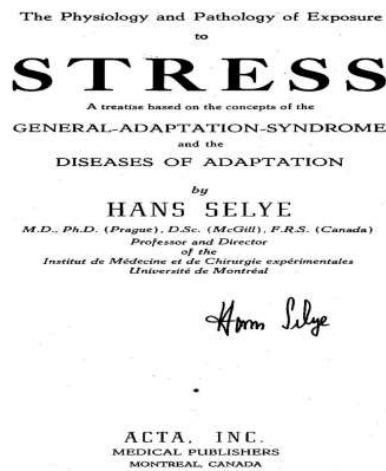


Figure 4 : Couverture de la monographie de Hans Selye publiée en 1950 (8)

En 1952, lorsque Selye publia *The story of the adaptation syndrome*, son étude sans doute la plus importante sur les causes des maladies chroniques, le stress avait pris une place prépondérante, le SGA avait laissé la place au *stress*, qui constituait désormais «*le dénominateur commun de toutes les réactions adaptatives de l'organisme*» (9). Plus précisément, c'est le stress, et non plus l'adaptation, qui constitue le processus biologique central. Selye utilisa le terme stress en place de SGA dans ses articles et conférences.

Pour mieux différencier l'agent nocif et la réponse biologique, Selye créa un nouveau terme, *stresseur*. Tous les stresseurs ont les mêmes effets sur l'organisme, des effets non-spécifiques car ils sont produits quelque soit le stresseur. Chaque stresseur a de plus une action spécifique. Selye donnait l'exemple de l'insuline : l'injection d'insuline à une personne non-diabétique lors d'un test d'exploration hormonale a une action spécifique, la chute de la glycémie, et des effets non-spécifiques les réactions hormonales, l'élévation du cortisol, de l'adrénaline et la stimulation du système nerveux sympathique. Autres exemples d'actions spécifiques de stresseurs l'exposition au froid, dont les frissons sont le signe spécifique, ou l'allergie alimentaire sévère, dont les vomissements sont les signes spécifiques.

Les pathologies du stress

La phase de résistance est très importante dans la théorie de Selye. Elle fait intervenir une stimulation de la sécrétion des glandes corticosurrénales. Bien adaptée qualitativement et quantitativement à l'agression subie par l'organisme

cette sécrétion corrige le stress (eustress). Lorsqu'elle est mal adaptée, déficitaire ou excessive, elle peut être à l'origine de pathologies (dysstress). Selye donnait quelques exemples : une réponse adaptative déficitaire aggravait les effets du choc, traumatique ou chirurgical, favorisait les ulcères gastro-duodénaux alors qu'une réaction adaptative excessive est associée à l'hypertension artérielle et à l'artériosclérose. Les réactions physiologiques, la survenue de pathologies sont influencées par des facteurs internes, telles que l'hérédité, les expériences antérieures et par des facteurs externes, l'alimentation, la température, l'environnement social (10).

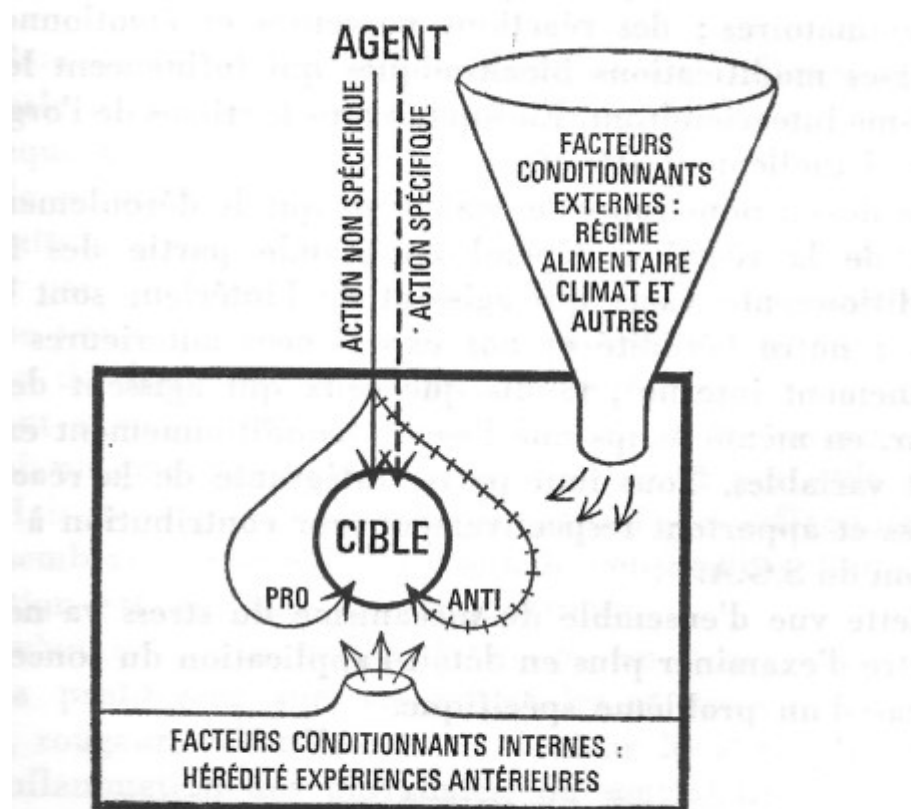


Figure 5. Réponse de l'organisme à un agent stressant (10)

Au total

Selye a défini le stress comme la réponse non-spécifique de l'organisme à différents stressseurs, en insistant sur le fait que la même réponse est observée quelque soit le stressseur. Selye a aussi montré une stimulation de la sécrétion des corticosurrénales. Il a attribué à cette stimulation et notamment aux glucocorticoïdes, le cortisol, un rôle important dans l'adaptation de l'organisme au stressseur et dans la survenue éventuelle de pathologies.

Evolution du concept de stress

Les travaux de Selye furent initialement accueillis avec scepticisme. Cannon n'a pas cru à la stimulation des glandes surrénales jusqu'à sa mort en 1945. Il critiquait la méthodologie de Selye, ses conclusions basées sur la seule pesée des organes. Mais Selye avait raison, le grand physiologiste américain avait tort. Actuellement, il est établi qu'il y a dans le stress une simulation à la fois de l'adrénaline et du cortisol. Selye eut deux longs entretiens avec Cannon. Il ne cachait pas son admiration pour le grand physiologiste, le père de l'homéostasie (annexe). Il lui dédia son article *The general adaptation syndrome and the disease of adaptation*, publié en 1946 dans le *Journal of Clinical Endocrinology* (7). Les dosages plasmatiques d'ACTH, les études sur la sécrétion de CRF dans les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires ont confirmé que le cerveau et l'hypothalamus étaient stimulés dans les situations de stress avec une activation de la cascade CRF-ACTH-cortisol.

STRESSEUR	ACTH Cortisol	Adrénaline	Noradrénaline
Hypoglycémie	+++	+++	+
Froid Hypothermie	+	++	+++
Douleur	++	+++	++
Hémorragie Hypotension	+++	+++	+
Douleur	++	+++	++
Peur passive	++	+++	++
Exposé en public	++	+++	+

Figure 6 Activation des sécrétions d'ACTH/cortisol, de l'adrénaline et de la noradrénaline (témoin de l'activité du système sympathique) lors de l'exposition à différents facteurs de stress.

Les réactions non spécifiques homogènes du SGA ont été contreversées. La disponibilité de dosages hormonaux précis et sensibles a permis de les réévaluer. Les mesures d'adrénaline, de noradrénaline et cortisol lors de l'exposition à différents stressseurs sont incompatibles avec la doctrine de non-spécificité de Selye et l'existence d'un syndrome de stress unitaire, et ils sont plus cohérents avec le concept selon lequel chaque facteur de stress possède sa propre signature neurochimique centrale et neuroendocrinienne périphérique (11, 12). Il a aussi été montré que la sécrétion d'autres hormones augmentait (hormone de croissance, prolactine) ou diminuait (insuline, hormones sexuelles). Les travaux de Selye suscitèrent aussi les critiques du milieu médical pour qui il était difficile d'extrapoler les effets de l'injection d'agents nocifs à des rats aux pathologies humaines. Des critiques qui s'effacèrent avec le temps. Chez

l'homme, les mêmes réactions neurohormonales furent observées, variant en fonction de l'intensité du stress et de sa perception par le sujet. Le rôle du stress en pathologie humaine fut confirmé par des chercheurs de différentes disciplines, clinique, psychologie, sociologie....(6)

Ainsi, le concept de stress a évolué dans les cinquante dernières années. Actuellement, les stressors sont caractérisés en fonction de leur nature (physique, chimique, biologique, psychologique), de leur intensité et de la durée de leur application. De multiples médiateurs, neurotransmetteurs, hormones mis en jeu ont été identifiés. Cliniciens, biologistes, psychologues, sociologues participent à l'analyse de l'impact des stressors sur la santé.

La tendance actuelle est d'opposer les stress aigus et les stress chroniques. Ces derniers ont en général des effets délétères, ce sont les mauvais stress, le *dystress* de Selye. Ils peuvent conduire à diverses pathologies. Leurs effets néfastes résultent notamment de l'excès de sécrétion du cortisol. Au contraire, les stress aigus correspondent à une réponse adaptative et bénéfique. Toutefois, ils peuvent avoir un effet négatif chez des sujets souffrants ou prédisposés à une pathologie (13).

Selye regrettait que le terme stress était utilisé de façon abusive. Ce terme, difficilement accepté dans les années 1940, fait maintenant partie du langage quotidien.

Hans Selye, l'homme

Hans Selye a toujours eu une activité intense. Il était présent au laboratoire de 6 heures à 18 heures, tous les jours, dimanches et la plupart des jours fériés inclus. Il avait une production impressionnante, il a publié plus de 1500 articles (dont 713 référenciés dans PubMed) et 39 livres dont *The Stress of Life* (10), son livre le plus connu, en 1956. En dépit de ses prodigieuses contributions, Selye a connu une vie personnelle tumultueuse. Il se maria trois fois et eut cinq enfants, un de son premier mariage et quatre de son second. Sa dernière épouse était son assistante de laboratoire depuis 19 ans. Scientifique innovant et créatif, doté d'une personnalité riche et vivifiante, il était considéré comme l'un des meilleurs chercheurs au monde. Il a été nommé plusieurs fois au prix Nobel de Physiologie et Médecine entre 1949 et 1953 pour ses travaux sur le SGA, sur sa contribution à l'isolement des stéroïdes et pour sa description du stress, mais ne l'a jamais reçu. Il a été Professeur et directeur de l'Institut de médecine expérimentale et de chirurgie expérimentales de l'Université de Montréal. L'Institut a accueilli des chercheurs du monde entier, Guillemin, Fortier, Taché, Szabo, Somogyi... Il a donné des conférences et diffusé le concept de stress

biologique à travers le monde. L'influence de Selye est allée au-delà des sphères scientifiques et médicales. Des années 1950 à 1980, ses recherches et théories sur le stress ont été abondamment rapportées dans les journaux et les magazines. Time magazine a notamment consacré plusieurs couvertures sur les différentes manifestations du stress. Les travaux de Selye ont été et sont toujours cités dans les nombreux livres et guides sur le stress.

Après sa retraite, il a créé en 1979 l'Institut International du stress et la Fondation Hans Selye. Il a été nommé Compagnon de l'Ordre du Canada, la plus haute distinction Canadienne.

Selye est décédé le 16 octobre 1982 à Montréal à l'âge de 75 ans. De nombreux étudiants de Selye ont également été profondément influencés par sa vision et sa personnalité et certains d'entre eux, comme Roger Guillemin, ont apporté des contributions majeures à la science de la régulation hormonale et du stress. Un grand nombre de chercheurs ont témoigné de son impact durable sur le domaine. Selon Claude Fortier, Selye était « *l'un des rares géants de la biologie contemporaine* ». doté d'une intuition, d'une profondeur intellectuelle et d'une énergie remarquable. Comme l'a souligné Guillemin dans une évaluation plus équilibrée de son œuvre « *Il a été à l'origine de nombreuses idées qui, qu'elles soient acceptées ou, plus souvent, contestées; qu'elles soient confirmées comme telles ou éventuellement profondément modifiées, ont été à la base de la neuroendocrinologie moderne* » (6).

Walter Bradford Cannon (1871-1945)



L'un des plus grands physiologistes américains, dont le nom reste attaché à la théorie de l'homéostasie. Originaire du Wisconsin, il est docteur en médecine en 1900, puis professeur de physiologie à Harvard de 1906 à 1942. Il fut le premier à utiliser les rayons X en physiologie en étudiant la digestion chez les chats. Le comportement des chats pendant son étude le conduisit à

l'influence des émotions sur l'organisme. Il démontra que l'émotion, la peur sont à l'origine d'une stimulation de la sécrétion d'adrénaline et de l'activité du système sympathique. Il a développé sa théorie, le Fight or flight ; le combat ou la fuite dans *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage* en 1915. Il est aussi connu pour sa théorie de l'homéostasie, selon laquelle les mécanismes fonctionnels maintiennent un état d'équilibre du milieu intérieur et en rétablissent l'harmonie lorsqu'elle a été rompue (*The Wisdom of the Body* en 1932). Cannon pratiquait l'alpinisme. Pendant leur lune de miel en 1901, lui et son épouse Cornelia ont été les premiers à gravir un mont de 2730 mètres dans le parc national du Glacier (Montana). Ce mont Goat mountain a été rebaptisé mount Cannon (14).

REFERENCES

1. Dictionnaire historique de la langue française. Le Robert , Alain Rey Ed ; 2012.
2. Stora J B. Le stress. Que sais-je. Presses Universitaires de France, 1991.
3. L'histoire du concept biologique du stress. Communication présentée à la séance du 22 janvier 1977 de la Société française d'histoire de la médecine.
4. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 136 (3479): 32.
5. Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am. J. Physiol.* 1914;33: 356-372.
6. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor of *Nature*. *Stress* 2012; 15: 472–478.
7. Selye H The general adaptation syndrome and the disease of adaptation, *J. Clin. Endocrinol.*, 1946; 6: 117–230.
8. Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress, a treatise based on the concepts of the general-adaptation syndrome and the diseases of adaptation. Montreal: ACTA, Inc., Medical Publishers 1950.
9. Selye H. The Story of the adaptation syndrome. Montreal: ACTA, Inc., Medical Publisher. McGraw-Hill Book Company, 1952.
10. Selye H. The Stress of Life. New York, 1956.
11. Pacak K, Palkovits M, Yazid G, Kvetnansky R, Kopin IJ, Goldstein DS. Heterogeneous neurochemical response to different stressors : a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1998; 275: R1247-R1255.

12. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress* 2007; 10: 109-120.
12. Moisan M-P, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *Med. Sci. (Paris)* 2012; 28: 612–617.
13. Randall DC. Discovering the role of the adrenal gland in the control of body function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 287: R1007–R1008.