

Étude de la réponse de stress : rôle de l'anxiété, du cortisol et du DHEAs

M. BOUDARENE ⁽¹⁾, J.-J. LEGROS, M. TIMSIT-BERTHIER

Résumé. Le but de ce travail est d'étudier les processus psychologiques et biologiques qui sont impliqués dans la réponse de stress ; 40 sujets dont 21 femmes sont examinés. Leur âge moyen est de 42 +/- 12 ans. Tous consultent dans le cadre d'une clinique de stress et ne présentent aucun trouble psychique au moment de l'examen (critères DSM IV). L'épreuve expérimentale consiste à demander aux sujets d'accomplir des tâches cognitives simples : 1 – différencier deux types de stimulations auditives, 2 – éteindre le plus vite possible une lumière après un signal sonore avertisseur. L'anxiété-état, anxiété du moment, est évaluée à l'aide de l'inventaire de Spielberger (STAI). Les concentrations plasmatiques du cortisol et du DHEAs sont mesurées avant (t1) et après (t2) l'épreuve expérimentale. Les résultats montrent que les sujets présentent au moment de l'épreuve un état d'anxiété. Au-delà d'un certain niveau (« effet plafond ») l'anxiété n'augmente plus. La réponse à l'épreuve change de registre d'expression, le relais est pris par l'augmentation des concentrations plasmatiques du cortisol. Le DHEAs est également impliqué. L'accroissement de son taux plasmatique dépend de celui du cortisol comme le montre cette corrélation positive, $r = 0,433$, ($p = 0,0033$). L'augmentation isolée du cortisol est associée à une anxiété élevée tandis que celle du DHEAs est en relation avec une anxiété moins marquée. Un état anxieux intermédiaire est observé chez les sujets qui augmentent simultanément le cortisol et le DHEAs ($p = 0,0225$). Ces résultats suggèrent un probable effet bénéfique du DHEAs en rapport avec la diminution de l'anxiété, et une possible action antagoniste des deux stéroïdes.

Mots clés : Anxiété ; Cortisol ; DHEAs ; Stress.

Study of the stress response : role of anxiety, cortisol and DHEAs

Summary. Aim of the study – Several studies have exhibited the psychological processes that are implied in the stress response and have shown, according to Selye's research, the

participation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the major role of cortisol. The possible action of another adrenal steroid, dehydroepiandrosterone (DHEA), is increasingly documented. The beneficial effect of the latter and his antistress role would be related to an antagonistic action to that of cortisol. The aim of our study was, first to assess biological and psychological aspects of the stress response, then to define the relationships that exist between these two processes. Population and methodology – 40 subjects (21 women) aged 42 +/- 12 years, who consulted within a « clinic of stress » (CITES Prevert, Liege, Belgium) were studied. They all felt stressed but, according to DSM IV, were without mental disorders and drug free when examined. Subjects were asked to accomplish simple cognitive tasks : 1 – to distinguish two different auditory stimulations. The first one was a high-pitched sound of 1 470 Hz, which was presented unfrequently (20 %). The second one, a low frequency tone of 800 Hz, was presented more frequently (80 %). The interval between both stimuli was 1 s. The subject had to press a button when the rare stimulus was recognized. 2 – to extinguish a light after a warning tone of 64 dB, 50 ms and 1 000 Hz. The light, which followed one second later the tone, consisted of a series of flashes of 18 c/s that the subject had to stop by pressing a button. The purpose of this second procedure was that the subject was warned and had to prepare and anticipate the most rapid response. After that, subjects were submitted to self-evaluation psychological tests. The impact of psychosocial factors was assessed by Amiel-Lebigre life events questionnaire. Personality features and emotional response (state anxiety, related to experimental situation) were assessed by Spielberger inventory (STAI : State and Trait Anxiety Inventory). Psychological tests are practised immediately after experimental situation. Cortisol and DHEAs (dehydroepiandrosterone sulfate) were measured in blood samples taken before (t1) and after (t2) the experimental test. Cortisol was measured by radio-immunology and expressed as ng/ml of plasma. DHEAs was measured by radio-immunoassay and expressed as µg/liter of plasma. Results and discussion – The majority of subjects displayed high

(1) Bat G, N° 266, Cité Djurdjura, Ville Nouvelle, Tizi Ouzou 15010, Algérie.

Travail reçu le 15 mars 2001 et accepté le 3 juillet 2001.

Tirés à part : M. Boudarène (à l'adresse ci-dessus).

scores of trait anxiety (37 subjects had a score > 42) and life events impact (35 subjects had a score > 200). These data confirmed that the subjects were fragile and were obviously stressed. In response to the cognitive tasks, that constituted for each subject a new event with which it was necessary to cope, 25 subjects exhibited high level of state anxiety (score > 42) and an increase of cortisol plasmatic concentrations occurred solely in 11 persons. Ten among them were in the group of subjects which displayed a score of state anxiety > 42 ($p = 0,0223$, Chi square). Base on these data three types of stress response were identified : 1 – the experimental situation was experienced without anxiety (« psychological silence ») and without any increase in cortisol level (« biological silence »). There was no stress and these subjects were, despite their vulnerability, close to a « normal health state ». 2 – high emotional reaction (high level of state anxiety) was observed. This response reveals a psychological vulnerability that can be considered as the expression of a consecutive psychological distress induced by a threatening experimental situation. There were no biological manifestations (« biological silence »). 3 – high state anxiety and increased plasma cortisol levels were observed. The corresponding subjects were obviously more vulnerable. Conclusion – These results allow us to propose that the emergence of state anxiety is the first stress response and the « primary protest ». Up to a certain level, a plateau level, anxiety remains stable. Then, nature of the stress response changes and takes a biological aspect. Increased of cortisol plasma levels, the « secondary protest », is observed and gives evidence of an intensified and sustained stress response. Such a gradual phenomenon is particularly reported in elevated psychological distress which is associated with loss of control. It is important to note that identical scores of state anxiety (Mann Whitney test) were observed in anxious subjects with or without rise of plasma cortisol levels. DHEAs was also implied in the stress response. The enhancement of plasma levels of DHEAs were dependent on cortisol, as shown by the close correlation between both hormones ($r = 0,433$, $p = 0,0033$, Spearman test). The hypothesis of an antagonism between these two hormones is based on the fact that DHEAs opposes the action of cortisol and exerts a true anticortisol effect. This antagonism might be related to a competition in their synthesis and release by the adrenal gland. In the present case, high level of anxiety (state and trait) was associated with an increase of cortisol, while low level (of anxiety) was related to an exclusive rise of DHEAs. Intermediate anxious score was observed in subjects who showed increases of both cortisol and DHEAs ($p = 0,0225$, Kruskal Wallis test). Furthermore, a close relationship (negative correlation : Spearman test), was observed between increases in DHEAs and scores of state anxiety ($r = -0,382$, $p = 0,06$) and trait anxiety ($r = -0,0097$, $p = 0,527$). This means that the worriness and the underlying anxious ruminations and negative anticipations, which characterize trait anxiety, were less important in subjects who increased plasma DHEAs levels. In addition, emotional tension and uneasiness, which accompanies state anxiety, were also less marked. There are no studies reporting a relation between DHEA(s) and state or trait anxiety. Nevertheless, many authors have proposed a beneficial action of DHEA on the feeling of well-being. This beneficial role could be related to a double action of DHEA : a direct effect provided by its transformation

into sexual hormones, an indirect one mediated by its competition with cortisol, of which the synthesis and consequently the activity decrease.

Key words : Anxiety ; Cortisol ; DHEAs ; Stress.

INTRODUCTION

La réponse de stress a été et est encore aujourd'hui l'objet de nombreux travaux. Ils ont étudié d'une part les processus psychologiques qui y sont impliqués (16) et ils ont d'autre part montré, à la suite des travaux de Selye (22), le rôle essentiel du cortisol et la participation de tout l'axe corticotrope. L'hypothèse de l'action d'un autre stéroïde surrénalien, le DHEA(s), est de plus en plus évoquée. Un effet bénéfique sur la vie psychique et un rôle antistress lui sont attribués (5, 6), ceux-ci semblant en relation avec un effet anticortisol (10, 18).

Le travail qui va suivre est le résultat partiel des données d'une étude réalisée à l'Université de Liège (Belgique) (9). Le but est d'étudier les aspects psychologiques et biologiques de la réaction de stress, d'appréhender la relation qui unit ces deux dimensions de la réponse adaptative et de mieux comprendre la nature des rapports existant entre ces deux stéroïdes surrénaliens.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Population

Quarante sujets, 21 femmes et 19 hommes, ont été examinés dans cette étude. Leur âge moyen est de 42 +/- 12 ans avec respectivement 40 +/- 13 ans pour les sujets de sexe féminin et 45 +/- 10 ans pour les sujets de sexe masculin.

Le recrutement a été réalisé dans une clinique de stress (CITES Prévert : Centre d'Informations, de Thérapeutiques et d'Études sur le Stress, Liège-Belgique). La date du début de l'étude et le nombre de sujets inclus ont été fixés arbitrairement. Nous avons écarté de l'étude tous les sujets qui présentaient des troubles psychiques évidents (critères du DSM IV) (2), ainsi que ceux qui étaient sous médicaments psychotropes. Ceux-ci ont été adressés en consultation de psychiatrie. La plainte présentée par les sujets retenus est essentiellement un état de « mal-être » et de tension psychologique désagréable rapportés à des conditions de vie et à des relations socio-familiales et/ou professionnelles difficiles. Ces sujets étaient tous encore en activité, à l'exception de 3 personnes qui étaient à la retraite, mais cette dernière n'a pas constitué un critère d'exclusion.

Méthodologie

Examens psychologiques

Les facteurs psychosociaux sont appréhendés grâce au questionnaire mis au point par Amiel-Lebigre (3). Ce

questionnaire, qui étudie les événements de vie récents et leur impact, est composé de 53 items qui couvrent une vaste série de domaines (travail, finances, décès, accidents, santé, vie conjugale, familiale, relations interpersonnelles). Le sujet doit préciser pour chaque événement la date de sa survenue (dans les six mois, l'année ou les deux dernières années) et son retentissement affectif en le cotant de 0 (impact nul) à 100 (maximum de ce que le sujet peut imaginer de pire).

Le terrain psychologique (terrain anxieux) et l'anxiété du moment, relative à la situation expérimentale, ont été mesurés à l'aide de l'échelle d'anxiété état et trait (*State and Trait Inventory* : STAI) de Spielberger (23). Cet inventaire se présente sous la forme de 2 séries de 20 items. Le sujet est invité à choisir pour chaque item une valeur d'intensité qui correspond à son vécu (parmi 4 valeurs proposées). L'une de ces séries mesure l'anxiété-état (anxiété actuelle, du moment) décrite par l'auteur comme une réaction émotionnelle transitoire avec des sentiments de tension et d'appréhension, et une activité accrue du système nerveux autonome. L'autre série évalue l'anxiété-trait (tempérament anxieux des sujets). Pour cet auteur, l'anxiété-trait est relativement stable et les sujets présentant un score élevé sont disposés à percevoir une large gamme de stimuli comme dangereux ou menaçants et à répondre à ces menaces par une élévation du score d'anxiété-état.

Examens biologiques

Nous avons dosé dans le sang périphérique le cortisol (F) et le DHEAs (déhydroépiandrostérone sulfate). Le prélèvement sanguin a été effectué à l'aide d'une aiguille 0,8 x 38 mm adaptée sur une porte vacutainer. Le sang est recueilli dans un tube sec (5 ml) avec séparateur. Le cortisol est dosé par radio-immunologie avec utilisation d'un antisérum (24). L'unité de mesure est le nanogramme par millilitre (ng/ml). Le dosage du déhydroépiandrostérone sulfate est réalisé grâce à une technique radio-immunologique par compétition, selon les instructions fournies dans le *radioimmunoassay Kit* des laboratoires Immunotech (1). L'unité de mesure est le microgramme par litre ($\mu\text{g/l}$).

Épreuve expérimentale

Durant cette épreuve, il est demandé au sujet d'accomplir 2 tâches cognitives simples dont le protocole est le suivant (26) :

1) Dans un premier temps, le sujet doit différencier 2 types de stimulations auditives qui sont délivrées par un haut-parleur avec une intensité de 70 dB et une durée de 40 ms. Les stimuli rares (20 %), constitués par un son aigu de 1 470 Hz, sont présentés 30 fois. Les stimuli fréquents (80 %), constitués par des sons plus graves de 800 Hz, sont présentés 120 fois. L'intervalle inter-stimuli est régulier (1 seconde). Le sujet doit appuyer sur un bouton quand il reconnaît le son aigu (tâche de discrimination auditive). Les erreurs de discrimination sont comptées et le temps de réaction est mesuré.

2) Dans un deuxième temps, l'épreuve consiste à éteindre un flash lumineux à la suite d'un stimulus sonore avertisseur de 64 dB, d'une durée de 50 ms et d'une fréquence de 1 000 Hz.

Ce stimulus est suivi une seconde plus tard d'une lumière constituée d'une série de flashes de 18 Hz que le sujet doit arrêter en pressant sur un bouton ; 32 couples de stimuli sont présentés selon un intervalle aléatoire qui varie de 7 à 25 secondes. L'intérêt de cette seconde étape réside dans le fait que le sujet est averti afin de se préparer et d'anticiper une réponse, la plus rapide possible. Le temps de réaction est mesuré.

Conduite de l'étude

Les examens biologiques ont été effectués en 2 étapes (t1 et t2) séparées par l'épreuve expérimentale d'abord et par la passation des examens psychologiques ensuite. Deux sujets seulement sont examinés dans une matinée. Le premier sujet est reçu vers 9 heures. De brèves informations concernant la procédure à suivre sont dispensées et le premier prélèvement sanguin (t1) est réalisé. Vers 10 heures 30, après l'épreuve cognitive et les tests psychologiques, il est procédé au deuxième prélèvement (t2). La même procédure est appliquée pour le deuxième sujet qui subit les prélèvements vers 10 heures (t1) et vers 11 heures 30 (t2). Le temps séparant les deux prélèvements sanguins est d'environ 1 heure 30, il est relativement identique pour tous les sujets. À noter que ces derniers ont préféré être piqués 2 fois plutôt que garder un cathéter durant toute l'épreuve.

ANALYSE DES DONNÉES

Les variables quantitatives sont exprimées par leur valeur moyenne et la déviation standard. Les différences entre les catégories de sujets (pour une variable quantitative donnée) ont été étudiées à l'aide du test U de Mann Whitney pour la comparaison de 2 catégories et du Kruskal-Wallis quand il s'est agi de comparer plus de deux catégories. L'étude des corrélations entre les différentes variables a été réalisée à l'aide du test de Spearman avec calcul de l'indice de corrélation (r). Le test de Wilcoxon a été utilisé pour analyser les variations des taux plasmatiques du cortisol et du DHEAs observées entre t1 et t2. Enfin, le Chi carré a été utilisé pour étudier la distribution des effectifs des différentes catégories. Dans tous les cas, ces tests sont considérés comme significatifs pour une probabilité de dépassement, $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

Variables psychologiques

Tâche de discrimination auditive et temps de réaction

Les sujets ont tous (excepté 2) bien discriminé les sons aigus des sons graves.

Le temps de réaction moyen du groupe pour la première épreuve est de 256 +/- 47 ms. Il est de 301 +/- 146 pour la deuxième épreuve.

Événements de vie

Le score moyen de l'impact des événements de vie est de 495 +/- 336 pour une moyenne de 7 +/- 4 événements ; 35 sujets sur les 40 examinés présentent un impact élevé (score supérieur à 200) (3).

Anxiété

Anxiété-trait : le score moyen du groupe est de 56 +/- 10 avec un minimum à 30 et un maximum à 77. Sur les 40 sujets étudiés, trois seulement présentent un score inférieur à 42, score au-dessus duquel les sujets sont considérés de nature anxieuse (23)

Anxiété-état : le score moyen du groupe est de 49 +/- 16 avec un minimum de 22 et un maximum de 80. Deux catégories de sujets sont distinguées : ceux dont l'état d'anxiété est élevé ($n = 25$) avec un score supérieur ou égal à 42 (score moyen de 58 +/- 11) et ceux ($n = 15$) dont ce score est inférieur à 42 (score moyen de 33 +/- 7).

Les données de l'anxiété (état et trait) n'ont aucune influence sur les performances cognitivo-comportementales (discrimination auditive et temps de réaction).

Variables biologiques

Nous avons mesuré les données du cortisol et du DHEAs aux temps 1 (t1) et temps 2 (t2). La soustraction $t2 - t1$ nous a donné la variation de la concentration plasmatique des 2 hormones, à la suite de la situation expérimentale. Les sujets qui augmentent les concentrations plasmatiques de l'une ou l'autre hormone sont appelés sujets « augmenteurs », les autres sont appelés « non augmenteurs ». À noter que les individus ayant maintenu des taux plasmatiques stables ($t2 - t1$ proche de zéro) ont été considérés comme des sujets augmenteurs.

Le taux plasmatique moyen de cortisol en t1 est relativement identique entre les deux catégories de sujets avec 209 +/- 90 ng/ml pour les augmenteurs et 222 +/- 101 ng/ml pour les non augmenteurs. En t2, ce taux est respectivement de 257 +/- 126 ng/ml pour les premiers et de 169 +/- 80 ng/ml pour les seconds ; 11 individus sont concernés par l'augmentation de ce stéroïde, et celle-ci est significative, $p = 0,0028$ (test de Wilcoxon).

Dix-huit sujets augmentent les concentrations plasmatiques du DHEAs. Les valeurs sont respectivement en t1 de 1 574 +/- 1 000 µg/l pour les sujets augmenteurs et de 1 301 +/- 657 µg/l pour les sujets non augmenteurs. En t2, les valeurs sont de 1 707 +/- 1 099 µg/l pour les premiers et de 1 248 +/- 640 µg/l pour les seconds. Cette augmentation n'est pas significative.

Il n'y a pas de différences significatives concernant les variations ($t2 - t1$) du cortisol et du DHEAs selon que les sujets aient été prélevés à 9 heures ou à 10 heures pour t1 et 10 heures 30 ou 11 heures 30 pour t2. Cela est également vrai concernant le sexe des sujets.

Relations variables psychologiques versus biologiques

Les augmenteurs du taux plasmatique du cortisol sont tous, à l'exception d'un individu, dans la catégorie des sujets présentant un état d'anxiété élevé (≥ 42). Toutefois, les sujets anxieux ne sont pas tous augmenteurs de cortisol, $p = 0,0223$ (Chi carré). Concernant le DHEAs, 14 sujets sur 18 présentent un score d'anxiété ≥ 42 , $p = 0,070$ (Chi carré).

Les variables biologiques n'ont aucune influence sur les données cognitivo-comportementales (temps de réaction et discrimination auditive).

Étude du groupe de sujets anxieux

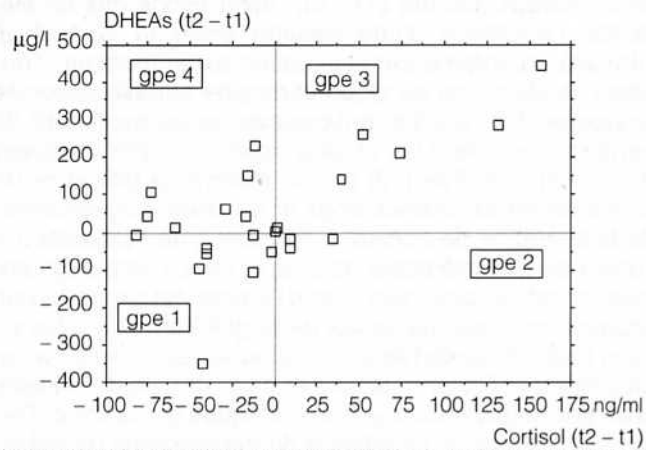
L'étude de ce groupe de sujets est justifiée d'une part par la relation observée entre l'anxiété-état et l'augmentation des deux stéroïdes, plus particulièrement le cortisol. Elle est justifiée d'autre part par la présence de quelques particularités qui ne sont pas observées dans l'étude de l'échantillon dans sa totalité. Une étude de corrélations montre l'existence d'un lien étroit (corrélation positive) entre la variation du cortisol ($t2 - t1$) et celle du DHEAs, $r = 0,433$ ($p = 0,00337$). Ce n'est pas le cas concernant les valeurs de base (t1 et t2). De plus, le DHEAs $t2 - t1$ est en relation inverse avec les données psychologiques, avec respectivement un indice de corrélation $r = -0,527$ ($p = 0,0097$) pour le trait anxieux et $r = -0,382$ ($p = 0,06$) pour l'état anxieux.

Par ailleurs, si l'on considère simultanément les modifications des taux plasmatiques du cortisol et du DHEAs, 4 groupes de sujets différents sont distingués (*figure 1*) :

- groupe 1, $n = 8$: ces sujets n'augmentent ni le cortisol, ni le DHEAs ;
- groupe 2, $n = 3$: augmenteurs seulement du cortisol ;
- groupe 3, $n = 7$: augmenteurs du cortisol et du DHEAs simultanément ;
- groupe 4, $n = 7$: augmenteurs uniquement du DHEAs.

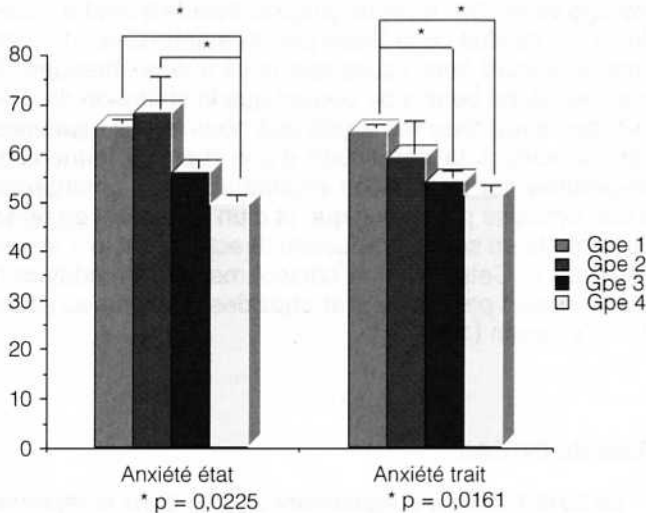
L'étude comparative des données psychologiques (anxiété état et trait) chez ces 4 groupes de sujets montre des différences significatives tant en ce qui concerne l'anxiété-état ($p = 0,0225$) qu'en ce qui concerne l'anxiété-trait ($p = 0,0161$) (*figure 2*).

Les sujets non augmenteurs (de cortisol et de DHEAs) ainsi que les sujets augmenteurs du seul cortisol présentent les scores d'anxiété état et trait les plus élevés, tandis que ceux qui augmentent seulement le DHEAs présentent



Quatre groupes de sujets sont différenciés selon la réponse biologique. Gpe 1 : non augmenteurs – gpe 2 : augmenteurs du seul cortisol – gpe 3 : augmenteurs du DHEAs et du cortisol simultanément – gpe 4 : augmenteurs du DHEAs seulement.

FIG. 1. — Répartition des différents sujets selon l'augmentation des concentrations plasmatiques du cortisol et du DHEAs.



La figure montre que l'augmentation du cortisol est associée à un score élevé d'anxiété état et trait, tandis que l'accroissement du DHEAs est en relation avec des scores bas. Le score d'anxiété est en position intermédiaire chez les sujets qui augmentent simultanément les deux stéroïdes.

FIG. 2. — Valeurs de l'anxiété état/trait selon le groupe biologique.

les scores les plus bas. Les augmenteurs du cortisol associés au DHEAs sont en position intermédiaire.

DISCUSSION

Cette étude nous a permis d'examiner une population de sujets ne présentant pas de troubles psychiques mais qui ont toutefois exprimé un sentiment de malaise et de tension à l'origine d'une démarche de consultation. Ils se disent tous stressés et si la démarche de consultation

apparaît comme un critère subjectif de souffrance, l'étude des événements de vie et l'examen psychologique témoignent de la présence objective d'une vulnérabilité commune à tous les individus. L'impact élevé des nombreux événements de vie (3) et le trait anxieux (23) observés chez chacun des sujets sont les principaux éléments constitutifs de cette vulnérabilité. Toutefois, les manifestations psychologiques et biologiques engendrées par l'épreuve expérimentale ne sont pas identiques chez tous les sujets ; 25 ont présenté une réponse émotionnelle exagérée objectivée par un score d'anxiété-état (anxiété du moment) très élevé ; 10 individus parmi ces derniers ont manifesté une augmentation du taux plasmatique du cortisol. Nous rappelons que la situation expérimentale consiste à réaliser 2 tâches cognitives simples. Aucun sujet n'y a été confronté antérieurement, elle constitue pour chacun un événement nouveau auquel il faut s'adapter. L'état anxieux et l'augmentation du cortisol observés peuvent, malgré l'absence d'une influence sur les performances cognitivo-comportementales (temps de réaction et discrimination auditive), être considérés comme des réponses émotionnelles et biologiques de stress. Trois types de réponse sont identifiées.

1) L'événement nouveau que constitue l'épreuve expérimentale est vécu sans anxiété, « silence psychologique » et sans augmentation du cortisol, « silence biologique ». Cette situation peut être considérée comme sans stress et ces sujets sont, malgré la présence d'indices de vulnérabilité psychologique, les plus proches d'un « état de santé normal ».

2) Les sujets présentent un état d'anxiété élevé. Cette réactivité émotionnelle, qui témoigne d'une plus grande vulnérabilité, peut être interprétée comme l'expression d'une détresse psychologique consécutive à un vécu menaçant de la situation expérimentale (23). Il n'y a pas de manifestations biologiques.

3) Les sujets présentent à la fois un état d'anxiété élevé et une augmentation du cortisol. Il est permis de penser que ces individus présentent une vulnérabilité encore plus grande, mais si la présence d'une anxiété importante est le reflet d'une plus grande fragilité il n'en est peut-être pas de même concernant les modifications du taux plasmatique du cortisol.

Rôle du cortisol

Qu'est-ce qui différencie alors les sujets anxieux augmenteurs et non augmenteurs de cortisol ? Est-ce que le cortisol a un rôle de protection dans la réponse de stress et est-ce qu'il constitue un indice de vulnérabilité biologique et donc un indice de risque pour la santé ?

Le niveau d'anxiété est identique dans les deux groupes de sujets et la réponse cortisolique paraît s'inscrire dans une logique d'« effet plafond » de la manifestation psychologique. Ceci veut dire qu'au-delà d'un certain niveau, l'anxiété n'augmente plus. La réponse de stress change de registre d'expression et le relais est pris par la manifestation biologique. Dans ce cas, l'augmentation

du taux plasmatique du cortisol est considérée comme une étape supérieure et témoigne d'une intensification de la réponse de stress. Cette hypothèse trouve son fondement dans le fait que l'augmentation du cortisol accompagne toujours l'état d'anxiété. Nous rappelons qu'il n'y a pas de manifestation biologique isolée (c'est-à-dire sans manifestation psychologique), ce qui nous permet de penser que l'expression psychologique précède la manifestation biologique pour laquelle elle semble constituer un préalable.

L'état émotionnel exagéré dont témoigne le vécu anxieux est ainsi assimilé à une forme de « protestation primaire » qui accompagne les processus cognitifs nécessaires à l'adaptation à la situation expérimentale. L'émergence de l'anxiété traduit la faillite de ces processus (16). Quand cette « protestation primaire » ne suffit pas pour répondre aux besoins de la situation nouvelle, il s'y associe une réponse biologique qui est la « protestation secondaire ». Les observations faites par Lyons *et al.* (17), chez le singe séparé de sa mère, corroborent cette idée. Ces auteurs ont remarqué que les cris et appels du bébé singe ne sont pas concomitants d'une augmentation de cortisol tant que ceux-ci (cris et appels) sont susceptibles de faire revenir la mère (la mère est visible). Quand celle-ci disparaît totalement du champ visuel du bébé singe ou quand ce dernier est en isolement total, il proteste et augmente au même temps le taux plasmatique du gluco-corticoïde. La protestation émotionnelle ne suffit plus pour exercer le contrôle sur la situation, le relais est assuré par la libération du cortisol dont l'implication dans cette dynamique témoigne de la sévérité de la détresse psychologique. La synthèse du gluco-corticoïde garde néanmoins un caractère normal. Elle contribue à l'effort adaptatif et a un rôle protecteur (20). Peut-on pour autant penser que les sujets anxieux non augmenteurs de cortisol sont des individus à risque ? Cette possibilité a déjà été évoquée. Une faible réponse du cortisol pourrait être associée, dans certaines circonstances, à un risque plus grand d'apparition de maladies psychiques et/ou psychosomatiques (14). *A contrario*, la libération soutenue du cortisol, notamment en cas de situation de stress chronique, constitue un risque pour les sujets. Les effets néfastes de l'hypersécrétion du gluco-corticoïde sont bien connus. Ils ont d'abord été rapportés par H Selye (22) puis par Sapolski *et al.* qui ont mis en évidence son action destructrice sur les cellules réceptrices de l'hippocampe, altérant sa capacité de rétrocontrôle sur l'axe corticotrope (21). L'hypercortisolémie serait ainsi un facteur de risque pour de nombreuses affections psychiques et psychosomatiques (11).

La participation du cortisol dans la réponse de stress a été rapportée par de nombreux auteurs, dans des conditions expérimentales d'effort mental (19), à l'occasion de l'exposition à un événement aversif ou une situation de challenge (4), ou encore lors d'une épreuve de jeûne (7). Nous avons pu montrer également, dans un travail que nous avons réalisé avec l'Université de Liège, l'implication en cascade de l'axe corticotrope en entier, avec en amont le rôle initiateur de la vasopressine et en aval l'interruption du rythme sécrétoire du cortisol (8, 9). De plus, à l'instar

de nombreux auteurs (11, 13), nous avons mis en évidence l'existence d'une relation entre le cortisol et l'anxiété provoquée par la situation expérimentale. Toutefois, la libération du gluco-corticoïde semble associée uniquement à l'anxiété anticipatoire et au sentiment de perte du contrôle. Des études expérimentales réalisées notamment par File (13) ont pu montrer la présence de comportements anxieux chez le rat, avec augmentation de la libération de cortisol à l'occasion de l'exposition à l'odeur de son prédateur naturel, le chat. Cette augmentation n'est pas observée quand l'animal est exposé à une situation nouvelle (situation de labyrinthe). Par ailleurs, dans l'hypothèse de l'existence d'un lien entre la libération de cortisol et l'incontrôlabilité et dans une étude réalisée chez des sujets présentant des attaques de panique, Targum (25) a montré l'existence de mécanismes neurobiologiques différents selon que l'anxiété est anticipatoire ou liée à la survenue d'un événement nouveau. Il a mis en évidence une relation entre la sécrétion de cortisol et le sentiment de perte du contrôle. Les travaux de Croes *et al.* (12) confirment cette hypothèse en montrant, chez des êtres humains sains, une augmentation du cortisol dans une situation expérimentale incontrôlable. Ils ont pu montrer une diminution nette du glucocorticoïde quand la situation a été rendue contrôlable par les sujets. Ces données sont en accord avec celles que nous avons obtenues ; il nous est donc permis de penser que la libération du cortisol observée chez les sujets que nous avons examinés est associée à la perception d'une menace immédiate engendrée par la situation expérimentale. L'émergence d'une détresse psychologique et d'un sentiment de perte du contrôle en sont la traduction directe. C'est le « stress détresse ». Cette relation cortisol-menace immédiate a été rapportée par Lacey *et al.* chez des étudiants en situation d'examen (15).

Rôle du DHEAs

Le DHEA sulfate a également un rôle dans la réponse de stress.

Nos résultats montrent en effet qu'il existe une relation directe (corrélation positive) entre l'augmentation du taux plasmatique de cet autre stéroïde surrénalien (le DHEAs) et celle du cortisol. Ils plaident en faveur de la simultanéité de la réponse de ces deux hormones et témoignent de leur probable relation de dépendance. Nous rappelons que la corrélation n'est observée que pour $t_2 - t_1$, les taux plasmatiques de base (t_1 et t_2) ne sont pas concernés. Ainsi le DHEAs a, comme le cortisol, un rôle certain dans la réponse de stress. L'hypothèse ago-antagoniste de l'action des 2 stéroïdes surrénaliens a été suggérée et l'effet antistress du DHEAs a été rattaché à un rôle de modération sur l'action du cortisol, voire à un véritable effet anticortisol (18). L'action anticortisol a été évoquée particulièrement à l'occasion de travaux sur des affections somatiques qui impliquent, à l'instar du SIDA, l'immunité (10, 27). Des arguments en faveur de cette hypothèse sont présents dans notre étude.

La différence d'intensité de la réponse psychologique de stress (anxiété-état) selon que les sujets sont augmentés du cortisol seul, du cortisol et du DHEAs simultanément ou du DHEAs seul (*figure 1*) est un élément fondamental. En effet, l'augmentation isolée du taux plasmatique de cortisol est associée à une anxiété élevée tandis que celle du DHEAs est associée à une anxiété beaucoup moins importante (*figure 2*), l'état anxieux intermédiaire étant représenté par l'augmentation simultanée des deux stéroïdes surrénaliens. Les mêmes résultats sont observés concernant le trait anxieux. Par ailleurs, un lien étroit (corrélation inverse) est observé entre la capacité à augmenter le DHEAs et l'anxiété-état et trait. Ceci veut dire d'une part que l'inquiétude, les ruminations et l'anticipation négative caractéristiques du trait anxieux sont moins importantes chez les sujets qui augmentent le taux plasmatique de DHEAs. D'autre part la tension émotionnelle et le malaise, témoins de l'anxiété du moment, sont beaucoup moins marqués. Dire que le DHEAs est associé à un sentiment de bien-être est un pas que nous n'hésitons pas à franchir. Nous ne retrouvons pas dans la littérature d'études qui témoignent de l'existence d'une relation anxiété (état et trait) et DHEA(s) ; de nombreux auteurs rapportent néanmoins une action bénéfique de ce stéroïde sur le sentiment de bien-être, notamment chez les sujets âgés (28, 30). Depuis les travaux de Beaulieu et son hypothèse sur un probable rôle anti-vieillesse, *fountain of youth* (5, 6), de nombreuses publications ont montré les effets positifs du DHEA(s) sur les processus cognitifs dont l'amélioration est peut-être responsable de celle du sentiment de bien-être. À moins, comme le montrent nos données, que le DHEAs n'ait à l'inverse une action sur le sentiment de bien-être avec en corollaire une amélioration des processus cognitifs et une meilleure perception des événements. Quoi qu'il en soit, il y a un effet bénéfique et il semble qu'il soit en relation avec la transformation du DHEA en hormones sexuelles, les androgènes (29).

Toutefois, l'apparente opposition entre les deux hormones ne nous permet pas d'affirmer l'existence d'une action anticortisol du DHEAs. L'hypothèse d'une relation d'équilibre, de la régulation de leur synthèse et de leur libération, est plus probable. La desmolase surrénalienne permet la synthèse du DHEA(s) et des hormones sexuelles à partir d'un précurseur commun, le cholestérol, tandis que la dés-hydrogénase facilite la voie de synthèse du cortisol (20). L'hypothèse de l'existence d'un enzyme surrénalien qui maintienne cet équilibre et facilite selon les besoins la synthèse de l'un ou l'autre stéroïde peut être suggérée. Aucune étude n'y fait référence. Néanmoins, il est permis de penser qu'une anomalie enzymatique peut altérer ce système de régulation et provoquer un déséquilibre responsable de la perte du caractère adaptatif de la sécrétion de l'une ou l'autre hormone. Vu sous cet angle, il n'y a pas d'effet anticortisol direct du DHEAs. L'action modératrice et l'antagonisme résident dans la compétition de leur synthèse et libération par la cortico-surrénale. Par ailleurs, le rôle bénéfique du DHEAs est à la fois le résultat d'une action directe notamment par sa transformation en hor-

mones sexuelles (29) et d'une entrée en compétition avec le cortisol dont la synthèse et par conséquent l'activité diminuent. La survenue d'un désordre dans cette dynamique d'équilibre est dans ces cas responsable de la faillite de la réponse de stress et de l'apparition de troubles psychiques et/ou psychosomatiques.

CONCLUSION

La réponse de stress n'est pas univoque. Ses manifestations sont variables mais adaptées à l'événement nouveau (l'épreuve expérimentale) dont les exigences diffèrent de toute évidence selon les individus. Les processus psychologiques et biologiques qui y sont impliqués s'organisent selon une logique de fonctionnement propre à chacun des sujets auquel elle confère une singularité. L'anxiété (« protestation primaire ») est l'effort adaptatif qui doit permettre l'économie de la participation biologique. À cet égard, elle a un rôle protecteur même si son émergence constitue un indice de vulnérabilité psychologique. La libération et la sécrétion du cortisol et du DHEAs (« protestation secondaire ») témoignent de la nécessité du changement du registre d'expression de la réponse de stress afin d'adapter l'effort aux exigences perçues par les individus concernés. Le rôle protecteur et antistress des 2 stéroïdes est lié au rapport d'équilibre de leur synthèse par la glande surrénale. Le déséquilibre en faveur de l'une ou l'autre hormone hypothèque le caractère adaptatif de la dynamique de stress et peut, s'il est durable, être porteur de risque pour la santé et engendrer des désordres psychiques et/ou psychosomatiques.

Références

1. ABRAHAM GE. Handbook of Radioimmunoassay. Marcell Dekker Ed, 1977 : 1-29.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition). Washington DC, 1994.
3. AMIEL-LEBIGRE F. Méthodes d'évaluation des événements stressants de la vie. Encycl. Med. Chir (Paris France), Psychiatrie, 1988, 37401, E10, 4p.
4. AXELROD J, REISINE TD. Stress hormones : their interaction and regulation. Science 1984 ; 222 : 452-9.
5. BEAULIEU EE. Dihydroepiandrosterone (DHEA) : a fountain of youth. J Clin Endocrinol Metabol 1996 ; 81 : 3147-51.
6. BEAULIEU EE. Neurosteroids : of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. Rec Progr Horm Res 1997 ; 52 : 1-32.
7. BERGENDAHL M, VANCE ML, IRANMANESH A *et al.* Fasting as a metabolic stress paradigm selectively amplifies cortisol secretory burst mass and delays the time of maximal nyctohemeral cortisol concentrations in healthy men. J Clin Endocrinol Metabol 1996 ; 81(2) : 692-9.
8. BOUDARÈNE M, PEQUEUX C, HAGELSTEIN MT *et al.* La vasopressine, mais pas l'ocytocine ni le CRF, est impliquée dans la réponse du cortisol au stress psychologique, chez des humains sains mais anxieux. Ann Endocrinol 1999 ; 60 (4) : 360.

9. BOUDARÈNE M. Contribution à l'étude du stress par des méthodes biologiques neurophysiologiques et psychologiques. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales, Université de Liège, Belgique, juin 2000.
10. CHRISTEFF N, GHERBI N, MAMMES O *et al.* Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology* 1997 ; 22 (Suppl 1) : 11-8.
11. CHROUSOS GP, Gold PW. The concept of stress and stress system disorder. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992 ; 267 (9) : 1244-52.
12. CROES S, MERZ P, NETTER P. Cortisol reaction in success and failure conditions in endogenous depressed patients and controls. *Psychoneuroendocrinology* 1993 ; 18 (1) : 23-35.
13. FILE SE. Recent developments in anxiety, stress, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996 ; 54 (1) : 3-12.
14. HEIM K, EHLERT U, HELHAMMER DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000 ; 25 : 1-35.
15. LACEY K, ZAHARIA MD, GRIFFITS J *et al.* A prospective study of neuroendocrine and immune alterations associated with the stress of an oral academic examination among graduate students. *Psychoneuroendocrinology* 2000 ; 25 : 339-56.
16. LAZARUS RS, FOLKMAN S. *Stress, appraisal and coping*. New York : Springer, 1984.
17. LYONS DM, LEVINE S. Socio-regulatory effects on squirrel monkey pituitary-adrenal activity : a longitudinal analysis of cortisol and ACTH. *Psychoneuroendocrinology* 1994 ; 19 (3) : 283-91.
18. NUNEZ EA, CHRISTEFF N. What are ago-antagonistic couples ? Their role in normal and pathological situations. Therapeutical consequences. *Psychoneuroendocrinology* 1997 ; 22 (Suppl 1) : 95-101.
19. OPSTAD PK. Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. *Eur J Endocrinol* 1994 ; 131 : 56-66.
20. ROSSIER B. Les stéroïdes corticosurrénaux. *In* : Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Schorderet M *et al.*, eds. Paris, Genève : Frison-Roche, Slatkine, 1998 ; chap. 31 : 489-501.
21. SAPOLSKY RM, ARMANINI MP, PACKAN DR *et al.* Glucocorticoid feedback inhibition of adrenocorticotropic hormone secretagogue release. Relationship to corticosteroid receptor occupancy in various limbic sites. *Neuroendocrinology* 1990 ; 51 : 328-36.
22. SELYE H. *The Stress of Life*. New York : Mc Graw Hill, NY, 1956.
23. SPIELBERGER CD, GORSUCH RL, LUSCHENE R *et al.* *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*, Form Y, eds. Palo Alto : Consulting Psychologist Press, 1983.
24. SULON J, DEMEY-PONSART E, BEAUDUIN P *et al.* Radioimmunoassay of corticosterone, cortisol and cortisone : their application to human cord and maternal plasma. *J Steroid Biochemistr* 1978 ; 9 : 671-76.
25. TARGUM SD. Cortisol response during different anxiogenic challenge in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 1992 ; 17 (5) : 453-8.
26. TIMSIT-BERTHIER M, GERONO A. *Manuel d'interprétation des Potentiels Evoqués Endogènes (P300 et VCN)*. Liège : Mardaga, 1998.
27. WISNIEWSKI TL, HILTON CW, MORSE ED *et al.* The relationship of serum DHEAs and cortisol levels to measures of immune function in human immunodeficiency virus-related illness. *Am J Med Sci* 1993 ; 305 (2) : 79-83.
28. WOLKOWITZ OM, REUS VI, ROBERTS E *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 : 311-8.
29. YOUNG J, COUZINET B, NAHOUL K *et al.* Panhypopituitary as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997 ; 82 (8) : 2578-85.
30. YOUNG EA. DHEA : mood, memory and aging. *Soc Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 1531-2.