

Université de Montréal

**Sommes-nous de bons juges de notre stress?
Marqueurs subjectifs et physiologiques de stress chez de jeunes adultes
se disant 'zen' versus très stressés**

Par Sarah Leclaire

Département de neurosciences

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise ès sciences (M.Sc.) en neurosciences

Décembre 2018

© Sarah Leclaire, 2018

RÉSUMÉ

C'est au domaine de la psychoneuroendocrinologie, développé dans les années 60, que nous devons l'étude combinée des dimensions subjective et physiologique du stress au sein d'un même protocole. Étonnamment, bien qu'une soixantaine d'années de recherche se soient écoulées depuis, une question fondamentale reste sans réponse : « Sommes-nous de bons juges de notre stress ? » Or, un manque de considération pour le stress subjectif chronique serait possiblement au centre de cette problématique. Ainsi, ce projet de recherche a comparé des marqueurs psychologiques de stress, la réactivité au stress (subjective et physiologique) ainsi que la sécrétion diurne de cortisol (hormone de stress) d'individus chroniquement très stressés ou zen. Soixante adultes de 18 à 35 ans ont été recrutés par auto-catégorisation, c'est-à-dire que les participants se catégorisaient eux-mêmes dans l'un ou l'autre de nos deux groupes (individus très stressés versus zen), selon qu'ils répondaient à l'une ou l'autre de nos deux annonces de recrutement. La symptomatologie dépressive, l'anxiété de trait et le stress subjectif aigu ont été mesurés à l'aide de questionnaires. Des mesures cardiaques et de cortisol salivaire ont été collectés lors de l'exposition à un stressor psychosocial, soit le *Trier social stress test*. Finalement, des échantillons salivaires ont été collectés à la maison pour mesurer le cortisol diurne. Les analyses montrent que le stress subjectif auto-catégorisé est un bon prédicteur des niveaux de détresse psychologique, mais pas de la réactivité au stress. En ce qui concerne le cortisol diurne, nous observons que les individus 'zen' possèdent une réponse de cortisol au réveil significativement plus faible que les 'très stressés'. Nos résultats confirment d'autres études démontrant qu'il y a peu de corrélation entre les dimensions subjective et

physiologique du stress et étendent ce domaine de recherche au stress chronique. Ces résultats soulignent aussi l'importance d'implanter des interventions spécifiques à la détresse psychologique dans tous les programmes éducatifs visant la réduction du stress.

Mots-clés : Stress subjectif, stress physiologique, cortisol salivaire, mesures cardiaques, réponse de cortisol au réveil, réactivité au stress

ABSTRACT

Until the early 1960s, the physiological and subjective dimensions of stress were studied independently. It is with the development of psychoneuroendocrine research domain that studies began to combine the two dimensions of stress within a single protocol. Surprisingly, even though 60 years have passed since the development of psychoneuroendocrinology, a fundamental question remains unanswered: "Are we good judges of our stress?" A lack of consideration in the literature for the chronic aspect of subjective stress may be central to this problem. Thus, the purpose of this thesis was to compare psychological markers of stress, stress reactivity and diurnal cortisol secretion in individuals feeling chronically 'very stressed out' or 'zen'. To do this, 60 adults aged between 18 and 35 were recruited with an auto-categorization method, i.e. participants were categorizing themselves into one of our two groups by answering to one of our two different ads seeking the recruitment of either 'very stressed out' or 'zen' individuals. Depressive symptomatology, trait anxiety and acute subjective stress were measured with questionnaires. Cardiac measures and salivary cortisol were collected while the participants were exposed to a psychosocial stressor, i.e. the *Trier social stress test*. Participants further had to collect saliva samples at home to measure diurnal cortisol (a stress hormone). The results show that auto-categorized subjective stress is a good predictor of levels of distress, but not of reactivity to a stressor. Nevertheless, the 'zen' individuals showed a significantly lower awakening cortisol response when compared to stressed out individuals. Our results confirm previous studies showing a lack of correlation between psychological and physiological markers of stress and extend these data to the domain of chronic stress. These results underline

the importance of implementing specific interventions targeting the subjective dimension of stress in educational programs aiming to reduce stress.

Keywords: Subjective stress, physiological stress, salivary cortisol, cardiac measures, cortisol awakening response, stress reactivity

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	ii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	vi
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	ix
REMERCIEMENTS.....	x
AVANT-PROPOS	xii
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1. <i>Le stress physiologique</i>	2
1.1. L'axe hypothalamo-pituito-surrénalien	3
1.2. L'axe sympatho-surrénalien-médullaire	5
2. <i>Le stress subjectif</i>	6
3. <i>La psychoneuroendocrinologie</i>	9
4. <i>Lien entre les dimensions du stress remis en question</i>	15
5. <i>Objectifs et Hypothèses de l'étude</i>	19
CHAPITRE 2: ARTICLE.....	21
<i>Abstract</i>	23
1. <i>Introduction</i>	24
2. <i>Material and methods</i>	28
2.1 Participants.....	28
2.2 Psychological markers of stress	29
2.3 Reactivity to a stressor.....	30
2.4 Diurnal cortisol pattern.....	32
2.5 Procedure.....	32
2.6 Statistical analysis.....	33
3. <i>Results</i>	34
3.1 Psychological markers of stress	34
3.2 Reactivity to a stressor.....	35
3.3 Diurnal cortisol pattern.....	37
4. <i>Discussion</i>	38
4.1 Limitations	42
5. <i>Conclusion</i>	43
<i>References</i>	45
CHAPITRE 3 : DISCUSSION.....	48

1. Synthèse des résultats.....	49
2. Sommes-nous de bons juges de notre stress?.....	51
2.1. Nous ne sommes pas de bons juges de notre stress.....	52
2.2. Nous sommes peut-être de bons juges de notre stress	54
3. Limites de l'étude	58
4. Conclusion générale.....	60
RÉFÉRENCES.....	62

LISTE DES FIGURES

DANS LE CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Figure 1. Représentation graphique de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) ainsi que de l'axe sympatho-surrénalien-médullaire (SSM).

Figure 2. Représentation graphique du cycle circadien du cortisol diurne.

DANS LE CHAPITRE 2 : ARTICLE

Figure 1. Psychological stress markers in zen and very stressed out individuals as shown by the scores of (A) depressive symptomatology (BDI-II), of (B) trait anxiety (STAI-Trait) and of (C) acute subjective stress (PSS).

Figure 2. (A) Subjective stress and (B) salivary cortisol in reaction to the TSST in zen and very stressed out individuals.

Figure 3. Cardiac measures taken before and after the TSST in zen and very stressed out individuals. (A) Heart rate was recorded in beats per minute (bpm). (B) Systolic blood pressure and (C) diastolic blood pressure were both recorded in millimeters of mercury (mmHg).

Figure 4. Mean salivary cortisol concentrations (in $\mu\text{g/dL}$) during the day in zen and very stressed out individuals. Percentages in this graph represent the increase of cortisol in the morning for zen and very stressed out individuals. Awk, Awakening; + 30 min, 30 min after awakening; Sleep, before going to bed.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH	Hormone adrénocorticotrope (adrenocorticotropin hormone)
APA	American psychological association
AWK	Awakening
BMI	Body mass index
BDI-II	Beck depression inventory – II
CAR	Cortisol awakening response
CBG	Corticosteroid-binding globulin
CESH	Centre d'études sur le stress humain
CIHR	Canadian institutes of health research
CRH	Corticotropin releasing hormone
CSHS	Centre for studies on human stress
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
HPS	Axe hypothalamo-pituito-surrénalien
HRV	Heart rate variability
MEMS	Medication event monitoring system
NSC	Noyau supra-chiasmatique
PSS	Perceived stress scale
SAM	Sympathetic-adrenal-medulla axis
SSM	Axe sympatho-surrénalien-médullaire
STAI	State trait anxiety inventory
SWAT	Studies web automation tool
TSST	Trier social stress test

REMERCIEMENTS

Arrivée à la fin de mon parcours à la maîtrise en neurosciences, je ne peux m'empêcher de penser à l'expression : « Il faut tout un village pour élever un enfant ». Dans mon cas, cette expression devrait être modifiée pour « Il faut tout un village pour mener à terme un mémoire de maîtrise ». En effet, ce présent projet de maîtrise n'est bien évidemment pas le fruit de ma simple imagination ni de mon seul travail. Il importe donc pour moi de remercier tout ce village qui m'a épaulée, guidée et aidée tout au long de mon parcours aux études supérieures.

Premièrement, j'aimerais remercier ma directrice de recherche, Dre Sonia Lupien. Merci Sonia pour toutes les heures que tu as mises à me relire et à me guider. Aussi, merci pour toutes les portes que tu m'as ouvertes et toutes les opportunités que tu m'as offertes durant ma maîtrise. Je te serai toujours reconnaissante d'avoir cru suffisamment en moi pour me donner la chance de relever tous ces défis.

Également, je tenais à remercier les membres de mon comité de parrainage. Merci Dr Pierre Rainville pour votre grande curiosité et vos commentaires qui m'ont amenée à perfectionner ce projet de recherche. Un merci spécial aussi à Dre Marie-France Marin, ma marraine, mais surtout une chercheuse formidable avec qui j'ai pu collaborer tout au long de ma maîtrise. Merci Marie-France pour tous les conseils inestimables que tu m'as donnés. Saches que tu es pour moi une grande source d'inspiration. Tu es une chercheuse exceptionnelle et j'aspire un jour à exceller autant dans mon domaine.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe du Centre d'études sur le stress humain ainsi que plusieurs membres du Centre de recherche de l'IUSMM. Alexe, Catherine, Clémence, Danie, Nadia, Nancy, Nathalie, Rob, Simon et tous les autres, merci mille fois ! Merci de m'avoir soutenue et de m'avoir fait rire aux éclats, mais surtout, merci d'avoir fait en sorte que mon expérience en recherche ait été des plus merveilleuses !

Bien sûr, je tiens à exprimer ma gratitude à tous les organismes qui m'ont soutenue financièrement durant mes études. J'aimerais adresser un merci particulier aux Fonds de Recherche en Santé du Québec, aux Instituts de Recherche en Santé du Canada, à l'Université de Montréal et à la Fondation de l'IUSMM.

En outre, un grand merci à mes ami(e)s qui m'ont appuyée au travers des moments plus difficiles de cette maîtrise. Merci pour tous les « pep talks » que vous m'avez donnés quand j'en avais le plus besoin et merci d'avoir été là pour fêter mes réussites ! J'aimerais terminer en remerciant comme il se doit mes parents. Ma mère m'a souvent répété que la vie n'est pas un long fleuve tranquille et elle avait tout à fait raison ! En effet, bien que mon parcours académique ait été long, il n'a certainement pas été tranquille. Je ne suis d'ailleurs pas certaine que j'aurais osé aller m'aventurer aussi loin pour suivre mes rêves si je n'avais pas eu des parents sur lesquels j'ai toujours pu compter. Je tiens donc à vous dire merci mille fois pour votre amour et votre support inconditionnel.

AVANT-PROPOS

Vous connaissez certainement une personne qui se dit constamment stressée ou encore il s'agit peut-être de vous-même ! Ceci dit, vous êtes-vous déjà demandé si l'évaluation subjective qu'une personne fait de ses propres niveaux de stress correspond nécessairement à sa réponse physiologique de stress ? Autrement dit, sommes-nous de bons juges de notre stress ?

Cette question en est une très pertinente, puisque les études des dernières décennies montrent que la dimension physiologique du stress est associée au développement de troubles mentaux et physiques, tels que la dépression et les maladies cardiovasculaires (McEwen, 1998b, 2004). Ainsi, il importe de se questionner à savoir si une personne se disant très stressée est plus à risque qu'une personne se disant peu stressée de développer éventuellement ces troubles.

Étonnamment, la littérature scientifique ne s'entend toujours pas sur la réponse. Le fait est que les deux dimensions du stress, soit le stress physiologique et le stress subjectif, ont longtemps évolué de façon indépendante en recherche. Ce n'est que depuis l'avènement de la psychoneuroendocrinologie que ces deux aspects du stress ont été étudiés conjointement et donc, que la question sur l'association entre les deux dimensions du stress est ressortie. Toutefois à ce jour, la littérature ne s'entend toujours pas sur la réponse à cette question. Un important facteur se retrouve, selon nous, au milieu de cette absence de consensus, soit le manque de considération pour

l'aspect chronique du stress subjectif. Ainsi, ce mémoire de maîtrise visera à répondre spécifiquement à cette problématique et contribuera du même coup à l'avancement des connaissances concernant l'association entre les dimensions physiologique et subjective du stress.

Afin de mieux ancrer les objectifs et les hypothèses de recherche de ce projet, le chapitre 1 exposera tout d'abord une revue de littérature sur les étapes charnières de la recherche sur le stress humain. Puisque historiquement les deux principales dimensions du stress, soit le stress physiologique et le stress subjectif, ont été étudiées indépendamment l'une de l'autre, nous commencerons par faire état de leurs découvertes respectives. Ceci permettra de mettre en lumière les raisons qui ont mené au développement du domaine de la psychoneuroendocrinologie. Étant donné que ce domaine a favorisé l'étude combinée des deux dimensions du stress, les découvertes qui ont caractérisé cet axe de recherche introduiront la grande remise en question qui a donné lieu au principal questionnement de ce mémoire, à savoir si la dimension subjective du stress est liée à sa dimension physiologique. L'article scientifique qui correspond à l'aboutissement de ce projet de recherche sera ensuite présenté au chapitre 2. Finalement, le chapitre 3 permettra de faire un retour sur les résultats obtenus dans ce projet de recherche et d'investiguer plus en profondeur leurs causes et significations possibles.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1. Le stress physiologique

Dans l'histoire de la science du stress, c'est la dimension physiologique du stress qui fut la première à être étudiée. En fait, le terme 'stress' a été introduit la première fois dans le domaine de la médecine en 1936 par le Dr Hans Selye (Selye, 1936). Dr Selye a emprunté ce mot au domaine de l'ingénierie pour caractériser la réaction physiologique qu'il observait lorsqu'il soumettait des rats à différents agents perturbateurs (Selye, 1936). Plus précisément, les rats présentaient toujours une réaction physiologique en trois temps, soit une réaction initiale d'alarme suivie d'une phase de résistance, pour terminer avec une phase d'épuisement lorsque l'agent perturbateur ne disparaissait pas (Selye, 1936). Parmi les symptômes que Dr Selye observait, il y avait entre autres l'élargissement des glandes surrénales et l'atrophie du thymus (Selye, 1936). Ce qui était fascinant pour ce chercheur était que cette réaction de stress restait la même malgré la grande variété d'agents perturbateurs auxquels il exposait les rats de laboratoire (chirurgie, dose sous-létale d'une drogue ou froid extrême). C'est d'ailleurs pour cette raison que la réponse biologique de stress fut d'abord reconnue dans l'histoire comme une réponse non spécifique à un agent perturbateur (Selye, 1936).

Avec ses recherches, Dr Selye contribua à la découverte de l'un des axes neuroendocriniens les plus étudiés dans la recherche sur le stress humain à ce jour, soit l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS).

1.1. L'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien

Dès le début de sa carrière scientifique, Dr Selye a cherché à comprendre le mécanisme biologique par lequel pouvait se manifester la réponse physiologique non spécifique de stress qu'il observait chez les rats. Il prouva tout d'abord que le message de base de la réponse de stress provenait des glandes surrénales (Selye, 1975). En effet, en effectuant l'ablation de ces dernières, Dr Selye remarqua que les symptômes de stress, tels que l'atrophie du thymus, disparaissaient (Selye, 1975). Il montra ensuite que le message produit par ces glandes dans la réponse de stress correspondait à un glucocorticoïde, soit le cortisol chez l'humain ou la corticostérone chez le rat (Szabo et al., 2012). À partir de ces travaux, Dr Harris découvrit le rôle de la glande pituitaire dans l'activation des glandes surrénales lors d'un stress. En effet, Dr Harris démontra que c'est par la production d'une hormone, soit l'adrénocorticotropine (ACTH ; *Adrenocorticotrophic hormone*), que la glande pituitaire réussit à activer les glandes surrénales lors de la réponse de stress (Harris, 1950). Parallèlement à ces découvertes, deux autres chercheurs, Dr Guillemin et Dr Schally, ont montré que l'hypothalamus était la structure responsable d'activer la glande pituitaire lors d'un stress et que cette structure cérébrale le faisait par l'entremise d'une hormone, soit la corticolibérine (CRH; *Corticotropin releasing hormone*) (Guillemin & Rosenberg, 1955; Saffran et al., 1955). De nos jours, nous savons que c'est plus précisément au niveau du noyau para-ventriculaire, soit une structure de l'hypothalamus, que la CRH est sécrétée (Johnson et al., 1992).

Nous savons également que le cortisol effectue une rétroaction négative sur son propre axe de sécrétion. En effet, vers la fin des années 60, Dr Bruce McEwen découvre que la glande pituitaire et l'hypothalamus contenaient des récepteurs spécifiques au cortisol (McEwen et al., 1968). En effet, le cortisol, étant une molécule liposoluble, est en mesure de passer la barrière hémato-encéphalique pour aller se lier à ses récepteurs glucocorticoïdes dans le cerveau (Brown, 1994). Cette autorégulation sert à garder adaptative la réponse physiologique de stress (Herman et al., 2012; Lupien et al., 2007). D'ailleurs, nous savons qu'en situation de stress chronique, la régulation du cortisol peut être affectée, telle que démontrée par des patrons de sécrétion dérégulés. Or, ces patrons de sécrétion de cortisol altérés ont été associés à l'apparition de maladies cardiovasculaires, d'obésité et de diabète de type II (Brindley & Rolland, 1989; McEwen, 1998a, 1998b), mais également à une plus grande vulnérabilité à développer certains troubles mentaux, tels que l'épuisement professionnel, la dépression et l'anxiété (Carroll et al., 2012; Marin et al., 2011; McEwen, 2002).

Bref, bien qu'elle soit l'hormone de stress la plus connue et étudiée, le cortisol n'est pas la seule hormone à être sécrétée lors de la réponse de stress. En effet, l'activation d'un autre axe neuroendocrinien précède celle de l'axe HPS lors d'une réponse physiologique de stress et il s'agit de l'axe sympatho-surrénalien-médullaire (SSM) qui mène entre autres à la production rapide d'adrénaline.

1.2. L'axe sympatho-surrénalien-médullaire

L'implication de l'adrénaline dans la réponse physiologique de stress n'est plus à débattre. Sa découverte s'est faite un peu avant celle du cortisol, soit dans les années 20, par les travaux du Dr Walter Cannon (Cannon, 1929). Il découvrit en fait que l'adrénaline était produite par la médulla des glandes surrénales et que cette hormone servait à mobiliser toute l'énergie du corps (Cannon, 1929). C'est à lui que nous devons la théorie de la réponse de combat ou de fuite bien connue dans le domaine du stress (Cannon, 1932). Ce n'est que bien plus tard que les détails de l'axe physiologique menant à la sécrétion de cette hormone ont été découverts. En effet, nous savons maintenant que celui-ci prend son origine au niveau du système nerveux central sympathique et plus précisément, au niveau du locus coeruleus, soit une structure du tronc cérébral (Johnson et al., 1992). Ainsi, lorsqu'un stress se présente, le locus coeruleus s'active et envoie un neurotransmetteur, la noradrénaline, qui active les médullosurrénales afin qu'elles se chargent de produire des catécholamines, dont l'adrénaline (Johnson et al., 1992). L'axe SSM correspond au premier axe neuroendocrinien à être activé lors d'un stress (Fig.1).

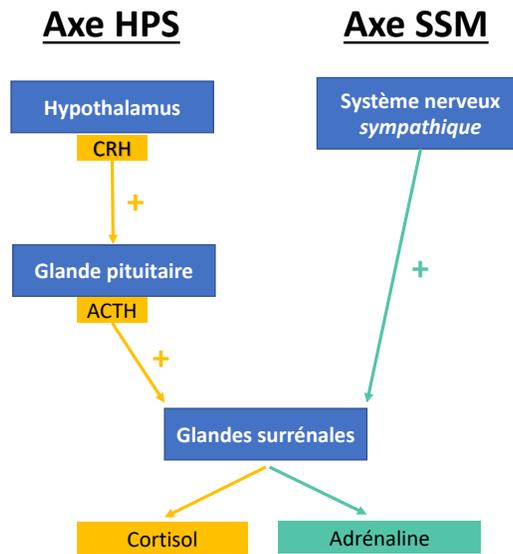


Figure 1. Représentation graphique de l’axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) ainsi que de l’axe sympatho-surrénalien-médullaire (SSM). Source : Sarah Leclair.

Bref, avec la découverte des principales hormones de stress (adrénaline et cortisol), cette première période de l’histoire s’est essentiellement concentrée sur l’aspect biologique de la réponse de stress. Ce n’est que plus tard, avec l’arrivée de la Seconde Guerre mondiale, que la dimension subjective du stress a fait son apparition dans la science du stress (Viner, 1999).

2. Le stress subjectif

En effet, la fin de la Deuxième Guerre mondiale s’est accompagnée d’une grande prévalence de symptômes psychologiques graves chez les soldats, que l’on regroupe aujourd’hui sous le diagnostic de trouble de stress post-traumatique. La guerre a donc eu de graves effets sur le cerveau des combattants et malheureusement, l’avancement

des recherches physiologiques du stress ne permettait pas encore de comprendre l'affect de ces soldats souffrants et donc de leur venir en aide. Effectivement, à cette époque, soit à la fin des années 40, Dr Selye n'avait toujours pas élucidé le mécanisme physiologique de la réponse de stress. Ainsi, afin de mieux comprendre les effets de la guerre sur le cerveau des soldats, le gouvernement américain demanda aux psychologues de se pencher sur les désordres de stress observés chez les soldats revenant de la guerre (Viner, 1999).

Il faut comprendre que, comme le domaine de la psychologie se concentre sur l'étude des processus mentaux et des comportements humains, la définition d'une réponse de stress pour ce domaine correspondait en fait au *sentiment* ou à *l'impression* d'être stressé (Lazarus & Folkman, 1984). Ensuite, étant donné que ce domaine de recherche était nouveau, la première étape entreprise par les chercheurs fut de développer des moyens de mesurer cette dimension subjective du stress (Viner, 1999). Les psychologues de l'époque ont donc commencé par construire des questionnaires demandant aux participants d'évaluer la fréquence à laquelle ils vivaient des événements stressants (Viner, 1999). Bien qu'innovateurs, ces premiers questionnaires ont toutefois fait face à plusieurs critiques. Entre autres, certains psychologues soulignaient le fait que la nature stressante des événements était déjà prédéterminée par les chercheurs (Viner, 1999). C'est que la définition non spécifique du stress de Selye était de plus en plus remise en question à l'époque (Mason, 1975). D'ailleurs, une autre critique concernait le manque de considération pour l'intensité à laquelle une personne réagit face à une situation stressante (Mason, 1975).

Fort de ces critiques, Dr Richard Lazarus dévoua ses travaux à développer un modèle psychologique pouvant expliquer ces différences individuelles quant à la réponse subjective de stress (Cooper & Dewe, 2008). Plus précisément, Dr Lazarus avança que plusieurs facteurs intrinsèques à l'individu pouvaient venir influencer sa réponse de stress, comme par exemple ses croyances, sa personnalité et ses émotions (Cooper & Dewe, 2008). Avec ces notions, Dr Lazarus développa le modèle de « *coping* » (Lazarus, 1966). La prémisse de ce modèle psychologique du stress est qu'un individu doit d'abord effectuer inconsciemment une évaluation du stimulus auquel il est exposé. Autrement dit, l'individu se demande si la situation à laquelle il fait face est menaçante pour lui. Cette étape correspond au « *primary appraisal* ». Si l'individu répond par l'affirmative à cette première question, il effectuera alors une seconde évaluation lui permettant de déterminer s'il a les ressources nécessaires pour faire face à cette menace. Ce deuxième questionnement correspond à l'étape du « *coping* ». Dans le cas où un individu ne croit pas avoir les ressources nécessaires pour faire face au stress, un stress subjectif est alors ressenti. Avec cette étude et plusieurs autres, Dr Lazarus devint l'un des acteurs les plus importants de la psychologie du stress (Cooper & Dewe, 2008). En effet, il a été le premier à évoquer qu'il y a avant tout un individu qui doit interpréter et négocier le stimulus avant qu'il puisse provoquer une réponse de stress (Lazarus, 1966). Ainsi, Lazarus venait de postuler que la réponse de stress ne correspond pas à une simple relation stimulus-réponse (Cooper & Dewe, 2008).

Bien que très importants, les travaux de Lazarus n'expliquaient toutefois pas comment cette réponse subjective de stress pouvait parfois se traduire par le développement de maladies physiques et mentales. Or, cette nécessité de comprendre le lien entre la dimension psychologique et la dimension physiologique a donné naissance au domaine de la psychoneuroendocrinologie.

3. La psychoneuroendocrinologie

Ce qu'il faut comprendre, c'est que jusqu'au début des années 60, les deux domaines de recherche du stress (physiologique et subjectif) évoluaient parallèlement et indépendamment (Mason, 1975). C'est au Dr John Mason que nous devons entre autres l'approche combinée de ces deux écoles de pensée dans la recherche sur le stress et donc, la naissance du domaine de la psychoneuroendocrinologie (Steckler et al., 2005). Effectivement, ce chercheur œuvrant dans le domaine de la physiologie s'est longuement questionné sur la véracité des postulats de non spécificité de la réponse de stress suggérés par Dr Selye (Mason, 1971). Puisqu'il était conscient des travaux de Lazarus, il chercha à déterminer si la réponse physiologique de stress ne pouvait pas plutôt être spécifique à certaines caractéristiques psychologiques d'une situation donnée (Mason, 1968).

Avec ses travaux, Dr Mason a démontré qu'une situation doit se composer d'au moins l'une de ces trois caractéristiques pour qu'elle provoque une réponse physiologique de stress, soit un faible sens du contrôle, l'imprévisibilité ou la nouveauté

(Mason, 1968). Ce n'est que quelques années plus tard qu'une quatrième caractéristique a fait son émergence, soit la menace à l'égo (Dickerson & Kemeny, 2004). Avec ses travaux, Mason venait de démontrer qu'une interprétation faite par l'individu était bien nécessaire pour qu'une réponse physiologique de stress ait lieu, telle que l'avait évoquée Lazarus dans son modèle de « *coping* ». Ainsi, une première étape était franchie dans la recherche sur le stress, soit la démonstration que la psychologie pouvait avoir un impact sur la réponse physiologique de stress.

L'émergence du domaine de la psychoneuroendocrinologie a ensuite fait place au développement et au raffinement de plusieurs techniques et méthodes d'évaluation du stress. En effet, au tout début de la psychoneuroendocrinologie, les chercheurs étudiaient principalement les effets de stress environnementaux sur la réponse physiologique de stress, c'est-à-dire qu'ils mesuraient les niveaux de stress physiologique d'individus étant déjà exposés à toutes sortes de conditions de vie ou de situations potentiellement stressantes (Mason, 1968). Par exemple, le Dr Mason étudia la sécrétion de cortisol chez des individus souffrant de trouble de stress post-traumatique ou encore chez des parents anticipant la mort de leur enfant malade (Friedman et al., 1963; Friedman et al., 1963; Mason et al., 1986; Wolff et al., 1964). Or, à cette époque, l'évaluation du stress physiologique se faisait entre autres par des mesures cardiaques pour vérifier l'activité de l'axe SSM ou encore en mesurant les taux de cortisol dans le sang ou l'urine pour vérifier l'activation de l'axe HPS (Mason, 1968). Comme le cortisol était mesuré à plusieurs reprises dans une même journée, ce type d'échantillonnage permettait en fait de mesurer le cortisol diurne, soit le cortisol

qui est sécrété selon un rythme circadien. En effet, la courbe de sécrétion du cortisol diurne correspond à une augmentation des taux le matin au réveil qui atteint un maximum de 30 à 45 minutes plus tard et qui est suivi d'une diminution graduelle des concentrations jusqu'au matin suivant (Fig. 2) (Steptoe & Serwinski, 2016). Nous savons aujourd'hui que cette sécrétion pulsatile de cortisol est possible grâce aux projections que possède le noyau supra chiasmatique (NSC) dans l'hypothalamus (Steptoe & Serwinski, 2016). En effet, le NSC, étant sensible à la lumière, est une structure du cerveau reconnue pour son rôle dans la régulation des rythmes circadiens (Steptoe & Serwinski, 2016).

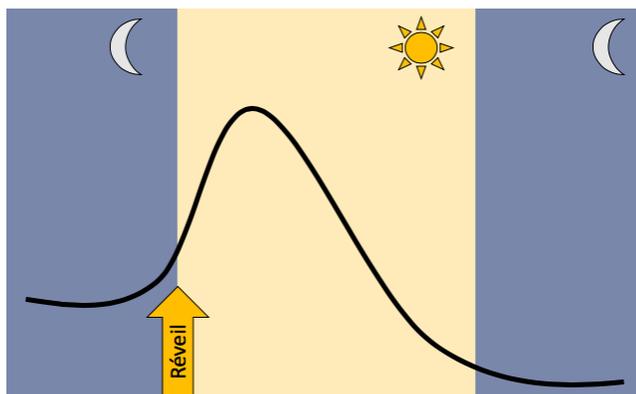


Figure 2. Représentation graphique du cycle circadien du cortisol diurne. Source : Sarah Leclaire

Ces études sur les effets des stresseurs environnementaux sur la mesure du cortisol diurne étaient bien sûr tout à fait nécessaires et pionnières dans le domaine. Toutefois, un besoin qui se faisait de plus en plus criant au sein de la communauté scientifique était d'être en mesure d'induire un stress psychosocial, en laboratoire, dans

le but de manipuler et de contrôler un maximum de variables (Mason, 1968). Plusieurs chercheurs ont donc décidé de mettre au point des protocoles de stress psychosociaux en laboratoire. C'est un groupe de chercheurs allemands qui a créé le protocole de stress psychosocial le plus utilisé à ce jour. Il s'agit du *Trier social stress test* (TSST; (Kirschbaum et al., 1993)). Le TSST correspond brièvement à un exposé oral de 5 minutes (évalué par des juges en comportement), suivi d'une tâche de calcul mental de 5 minutes aussi. Ce protocole interpelle les quatre caractéristiques psychologiques d'une situation stressante, soit un faible sens de contrôle (peu de temps pour se préparer), l'imprévisibilité (ne connaît pas la nature de la deuxième tâche), la nouveauté (TSST jamais fait auparavant) ainsi que la menace à l'égo (les participants sont évalués par des juges). D'ailleurs, nous savons aujourd'hui que plus une situation possède de caractéristiques, plus la réponse de stress d'un individu face à cette dernière sera importante (Gazzaniga, 2010). Il va donc sans dire que le TSST est un protocole tout indiqué pour créer un stress psychologique chez les participants.

L'apparition des protocoles de stress psychosocial en laboratoire a permis de raffiner la mesure du cortisol réactif qui est en fait le cortisol sécrété de façon sporadique par l'axe HPS en présence d'une menace. Auparavant, ce type de cortisol était surtout mesuré grâce à des échantillons pris avant et après une condition stressante non standardisée, comme un examen ou un saut en parachute par exemple (Mason, 1968). Toutefois, puisque l'on pouvait à présent induire un stress dans un environnement contrôlé, il fut possible alors d'isoler précisément la sécrétion de cortisol réactif du reste du cortisol diurne (Mason, 1968). Le cortisol réactif est donc devenu

une grande source d'intérêt dans le domaine de la psychoneuroendocrinologie. Il est à noter d'ailleurs que les méthodes d'échantillonnage du cortisol sont passées vers des techniques moins invasives que la prise de sang et l'échantillonnage par l'urine. En effet, il est devenu possible d'extraire les taux de cortisol dans la salive, soit la technique qui est de nos jours la plus utilisée et favorisée dans le domaine (Vining et al., 1983).

Cette nouvelle technique d'échantillonnage par la salive a fait l'objet de plusieurs études, et celles-ci ont démontré que le sexe et la prise de contraception orale pouvaient influencer la réactivité au stress. En effet, Kirschbaum et al. (1999) ont démontré que les hommes ainsi que les femmes en phase lutéale du cycle menstruel (avec une réactivité cortisolaire semblable) étaient plus réactifs au stress que les femmes en phase folliculaire ou celles prenant une contraception orale. Les auteurs de cet article scientifique expliquent cet effet du sexe et des contraceptifs oraux par l'action d'une hormone sexuelle, soit l'estrogène. En effet, cette hormone a pour effet d'augmenter la quantité de transcortine (*Corticosteroid-binding globulin* - CBG), soit une molécule responsable de transporter le cortisol dans le sang (Dunn et al., 1981; Taliaferro et al., 1956). Ainsi, une augmentation d'estrogène dans le sang s'accompagne d'une augmentation de CBG, ce qui signifie que plus de molécules de cortisol sont liées (Taliaferro et al., 1956). Or, les méthodes de laboratoire analysant les taux de cortisol dans la salive arrivent seulement à mesurer les taux de cortisol libre, c'est-à-dire non lié au CBG (Teruhisa et al., 1981). Ainsi, depuis cette découverte, lorsque la technique d'échantillonnage salivaire est sélectionnée dans un protocole, il

est préférable de favoriser le recrutement de femmes naturellement cyclées et de les tester durant la phase lutéale de leur cycle afin de pouvoir comparer leurs concentrations de cortisol réactif à celles des hommes.

Bien sûr, l'avènement des stressseurs psychosociaux en laboratoire et des mesures de cortisol réactif n'a pas remplacé ni empêché l'approfondissement des méthodes de mesure du cortisol diurne. En effet, alors que plusieurs groupes de chercheurs continuaient d'utiliser le cortisol diurne dans leurs protocoles, l'un d'entre eux découvrait qu'une portion du rythme circadien du cortisol diurne pouvait servir à elle seule de biomarqueur de l'activité de l'axe HPS. Il s'agit de l'augmentation de cortisol le matin au réveil (Pruessner et al., 1997), maintenant connue sous le nom de Réponse de cortisol au réveil (*Cortisol awakening response – CAR*) (Steptoe & Serwinski, 2016). Comme il s'agit d'une mesure dynamique, le CAR est souvent représenté en termes de ratio, de pourcentage ou encore d'aire sous la courbe avec respect à l'origine (AUC_i) (Stalder et al., 2016). Cette découverte fut validée par plusieurs chercheurs qui ont confirmé que cette augmentation de cortisol lors du réveil était bien un processus physiologique à part entière et indépendant du reste du cortisol diurne (Clow et al., 2010; Steptoe & Serwinski, 2016; Wilhelm et al., 2007). Son indépendance face au reste du cycle circadien du cortisol diurne provient du fait que le NSC possède, outre ses projections vers l'hypothalamus, des projections directes vers les glandes surrénales (Clow et al., 2010). C'est cette connexion additionnelle qui serait à l'origine de la sécrétion supplémentaire de cortisol lors du réveil (Clow et al., 2010).

Avec toutes ces découvertes sur les nouvelles techniques et méthodes d'évaluation du stress, la psychoneuroendocrinologie s'emballa et prend un essor fulgurant. Une multitude d'études associant des états psychologiques aux différentes mesures du stress physiologique font alors leur apparition. Entre autres, on publie maintes fois sur l'association positive entre la symptomatologie dépressive et la sécrétion de cortisol diurne (pour une revue de littérature : Burke et al., 2005). On associe aussi un cortisol réactif plus faible chez les individus souffrant de phobie sociale (Beaton et al., 2006). Sans compter qu'un CAR altéré est également observé chez des personnes souffrant d'épuisement professionnel ou « *burnout* » en anglais (Kudielka et al., 2006).

Or, au-delà de toutes ces associations entre les différents troubles de santé mentale et la réponse physiologique de stress, on s'intéresse de plus en plus aux bases même du pilier de la psychoneuroendocrinologie, c'est-à-dire à l'association entre les dimensions subjective et physiologique du stress, mais chez un sujet sain. Plus précisément, les chercheurs commencent à se demander si une évaluation subjective de stress est réellement corrélée à une réponse physiologique de stress lorsqu'aucun diagnostic de santé physique ou mental est présent chez la personne testée.

4. Lien entre les dimensions du stress remis en question

Il s'agit là d'une question très importante à se poser, car nous savons que la réponse physiologique de stress est associée au développement de maladies physiques et mentales lorsqu'elle est vécue chroniquement (McEwen, 2004). Ainsi, il importe de vérifier si une évaluation subjective de stress correspond bien à une

réponse physiologique de stress, puisque cela nous permettrait de prévenir les effets néfastes du stress chronique.

Il faut savoir que cette question n'a toujours pas obtenu de réponse claire. En effet, la majorité des études qui ont cherché spécifiquement à mesurer l'association entre le stress subjectif et le stress physiologique chez des adultes sains ont obtenu des résultats contradictoires. C'est en effet le portrait que peignent les différentes revues de littérature sur le sujet. Par exemple, en 2004, Hjortskov et al. publiaient une revue de littérature regroupant 14 articles traitant du lien entre la sécrétion basale de cortisol (avec mesures de CAR incluses) et le stress subjectif. Or sur ces 14 études, 8 ne démontraient aucune association, 4 avaient obtenu une association négative et 2 affichaient une association positive entre les marqueurs psychologiques et physiologiques de stress. Une autre revue de littérature publiée en 2012 par Campbell & Elhert évaluait, quant à elle, le lien entre la réactivité au stress (mesures cardiaques et cortisol réactif) de participants soumis au TSST et leur niveau de stress subjectif. Or, seulement 27% des études ont obtenu une corrélation significative entre le cortisol réactif et le stress subjectif, et seulement 25% ont obtenu un résultat significatif entre les mesures cardiaques et le stress subjectif.

L'une des principales critiques évoquées par les auteurs de ces revues de la littérature est le fait que le type d'analyse statistique utilisé dans les études était corrélationnel. En effet, puisque ce type d'analyse ne permet pas de prendre en considération des covariables connues comme pouvant affecter la réponse de stress,

cela fait en sorte qu'il est extrêmement ardu de reproduire les résultats d'une étude à l'autre. Cette critique fut d'ailleurs prise en compte récemment par Ali et al. (2017).

Ce groupe de chercheurs a utilisé un protocole pharmaceutique visant à supprimer les réponses neuroendocrine et autonome de stress. Le but était de vérifier si cette suppression physiologique de stress avait un impact sur les évaluations subjectives de stress de participants étant exposés au TSST. Les résultats de cet important article démontrent que, malgré la suppression des réponses neuroendocrine et autonome de stress, la réponse subjective de stress reste intacte. Cette étude démontre alors qu'une réponse physiologique de stress n'est pas nécessaire pour que l'humain ressente un stress subjectif aigu.

Malgré les résultats convaincants de cette étude, un fait reste ignoré jusqu'à présent dans la littérature scientifique et il s'agit de l'aspect chronique du stress subjectif et de son lien avec la réponse physiologique de stress. En effet, tout comme le stress physiologique, le stress subjectif peut être vécu de façon aiguë ou chronique. Le premier type fait référence à l'impression que nous avons de vivre du stress lors de moments spécifiques. Ce faisant, ce type de stress subjectif peut être circonscrit dans une certaine période de temps. Le stress subjectif chronique, quant à lui, réfère à l'évaluation que l'on fait de nos niveaux de stress en général dans nos vies. Il s'agit en fait d'une évaluation beaucoup plus diffuse qu'il n'est pas possible de délimiter dans le temps. Ainsi, une personne pourrait se percevoir comme étant très stressée en général, alors qu'une autre pourrait au contraire trouver qu'elle est plutôt zen dans sa

vie. Or, aucune étude, à notre connaissance, n'a encore cherché à évaluer cet aspect chronique du stress subjectif et à voir si celui-ci est lié à une réponse physiologique de stress altérée.

En effet, la plupart des évaluations utilisées en laboratoire pour mesurer le stress subjectif consiste à utiliser des questionnaires ou des échelles de type Likert. Puisque ces méthodes d'évaluation mesurent toutes le stress subjectif ayant cours dans une période de temps prédéfinie, elles ne permettent pas de considérer l'aspect chronique du stress subjectif.

Une méthode qui n'a pas encore été utilisée pour étudier le stress subjectif chronique, mais qui pourrait s'avérer prometteuse, est le recrutement par auto-catégorisation. Cette méthode vise à créer des groupes d'individus distincts en utilisant des annonces de recrutement différentes. Plus précisément, le principe de cette méthode est que les groupes se forment d'eux-mêmes selon que les participants répondent à l'une ou l'autre des annonces présentées. Dans le cas du stress subjectif chronique par exemple, deux groupes pourraient être créés pour représenter les deux extrêmes, soit un groupe d'individus très peu stressés ou 'zen' et un groupe d'individus 'très stressés'. Ce type de méthode de recrutement s'est montré efficace par le passé dans une autre étude menée au Centre d'études sur le stress humain (CESH) (Raymond et al., 2016) ainsi que dans un récent article publié dans le journal *PNAS* (Foroughi et al., 2016). Le recrutement par auto-catégorisation est donc une avenue prometteuse, car elle suscite la participation d'individus s'autoévaluant comme étant

très ou peu stressés, sans faire mention d'aucune période de temps. Il ne s'agit donc plus de se fier à un questionnaire plus restreint dans les aspects du stress subjectif, mais bien d'y aller avec la perception générale qu'a un individu de ses propres niveaux de stress dans son quotidien.

5. Objectifs et Hypothèses de l'étude

Ainsi, comme aucun réel consensus n'a été atteint dans la littérature sur le lien entre les dimensions subjective et physiologique du stress, et que ces résultats contradictoires seraient possiblement attribuables au fait que l'aspect chronique du stress subjectif a été ignoré, le présent projet de recherche visait à combler ce manque dans la littérature scientifique. Plus précisément, nous avons comparé les deux extrêmes du stress subjectif chronique, soit des individus très stressés *versus* très peu stressés, dans le but de vérifier si ceux-ci différaient au plan de la réponse physiologique de stress, telle qu'évaluée par l'activation des axes HPS et SSM.

Les analyses de cette étude se sont faites en trois temps. Premièrement, nous avons cherché à savoir si les deux groupes auto-catégorisés différaient quant à leur niveau de détresse psychologique. Nous avons donc évalué la symptomatologie dépressive, l'anxiété de trait ainsi que le stress subjectif aigu mesuré sur une période d'un mois. Par la suite, nous avons cherché à voir si les individus 'très stressés' et 'zen' différaient au niveau de leur réactivité face au stress. Cette comparaison s'est faite tant au plan du stress subjectif (aigu) qu'au plan du stress physiologique (mesures

cardiaques et cortisol réactif) lors de l'exposition au TSST. Finalement, nous avons voulu savoir si les deux groupes différaient quant à leur patron de cortisol diurne.

Les hypothèses de cette étude étaient que les individus s'auto-catégorisant comme étant 'très stressés', lorsque comparés aux individus se proclamant 'zen', présenteraient des scores plus élevés en termes de marqueurs psychologiques de stress (symptomatologie dépressive et anxiété de trait), une réactivité au stress plus marquée et un patron de sécrétion de cortisol diurne altéré.

CHAPITRE 2: ARTICLE

Are we good judges of our stress? Physiological and psychological markers of stress in young individuals who characterize themselves as “very stressed out” or “zen”

Sarah Leclaire^{1,3}, Danie Majeur^{1,3}, Catherine Raymond^{1,3} and Sonia J. Lupien^{2,3}

¹ Department of neurosciences, University of Montreal;

² Department of psychiatry, University of Montreal;

³ Centre for studies on human stress

Corresponding author
Sonia J. Lupien, Ph.D.

Abstract

Stress is a major health concern and various statistics report a significant increase in subjective levels of stress in people of all ages. This increase in reports of subjective stress is thought to underline the increase in physical and mental health disorders associated with stress. However, it is not clear whether reports of subjective stress are associated with a significant increase in the physiological markers of stress that are known to underline the physical and/or mental health disorders related to stress. In order to provide data on this issue, we recruited 60 participants aged between 18 and 35 years using a self-selection method by which we posted two ads to recruit two extreme groups; individuals reporting being highly stressed out (very stressed out group) *versus* individuals reporting being not stressed out (zen group). Psychological stress markers (depression, anxiety and subjective stress), and diurnal and reactive cortisol levels were measured in all participants. The results showed that highly stressed out individuals scored significantly higher on all psychological stress questionnaires when compared to zen individuals. However, no group difference was found for stress reactivity to the Trier Social Stress Test. The zen group did present a lower cortisol awakening response than the very stressed out group, that was however lower than norms. These results show that high chronic subjective stress is not associated with high reactivity to stress, and that diurnal cortisol dysregulation may be present in zen individuals although not in high stress individuals.

Keywords (5): Subjective stress; physiological stress; salivary cortisol; cortisol awakening response; stress reactivity

1. Introduction

In 2016, the American Psychological Association reported a significant increase in the number of adults who claim to be exposed to extreme stress levels (8, 9 or 10 /10), going from 18% to 24% in only 2 years (American Psychological Association, 2016). In addition, the World Health Organization predicted that by 2020, stress related diseases, such as cardiovascular diseases and depressive disorders, should represent the first cause of invalidity in the world (Murray & Lopez, 1996). These statistics, besides showing how much human stress is a major public health concern, also underline the fact that it has two main dimensions, a subjective one and a physiological one.

The subjective dimension of stress refers to the impression of being stressed out or one's assessment of their own subjective stress levels (Lazarus & Folkman, 1984). It can furthermore be divided into two types, namely acute and chronic subjective stress. Acute subjective stress refers to the impression of experiencing stress in reaction to specific stressful events. As so, it is limited to a certain period of time, whereas chronic subjective stress refers to a more general assessment. Thus, the latter corresponds to how one might define themselves in their everyday life with regards to their own stress level. For instance, one person might see themselves as a very stressed out individual, while another person might see themselves as zen and not very stressed out.

As for the physiological dimension of stress, it refers to the autonomic and neuroendocrine responses allowing the flight or fight response. Precisely, it refers to

the activation of the sympathetic-adrenal-medulla (SAM) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Lupien et al., 2007).

The SAM axis leads to the secretion of catecholamines, such as adrenaline and noradrenaline, by the adrenal glands (Lupien et al., 2007). These hormones play an important role in the fight or flight response (Lupien et al., 2006; 2007). Indeed, some of their main effects on the body include an increase in heart rate and blood pressure, and these cardiac measures can be used in laboratories to assess the SAM axis' activity (Lupien et al., 2006).

The HPA axis leads to the secretion of cortisol by the adrenal glands (Lupien et al., 2007). This glucocorticoid is responsible for producing energy by converting glycogen into glucose to allow the fight or flight response to persist in time (Lupien et al., 2007). Cortisol can be secreted in reaction to a stressor, in which case it is called reactive cortisol. This hormone also follows a circadian rhythm referred to as diurnal cortisol (Stalder et al., 2016). This rhythm is comprised of an increase of cortisol in the morning, which reaches a peak 30 to 45 minutes after awakening and is referred to as the cortisol awakening response (CAR) (Pruessner et al., 1997). Cortisol concentrations then decrease until the end of the day. The diurnal cortisol is often used to study human stress as it has been shown to vary with stress load (Scholtz et al., 2004) and be altered by chronic stress (McEwen, 2004). Furthermore, reactive and diurnal cortisol have the advantage of being easily measured in saliva (Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Vining et al., 1983).

In the 2016's American Psychological Association's report, it was stated that this *"rise in extreme stress accompanies [an] increase in stress-related symptoms and poor health"* (American Psychological Association, 2016). While this statement clearly implies that extreme subjective stress is associated with a detrimental physiological stress response, it has actually not been scientifically validated. Indeed, it is still unclear whether subjective stress is actually associated with significant increases in the activation of the HPA axis. This is an important research question as we now know that it is the chronic activation of the stress system that can lead to physical and mental health disorders (McEwen, 2004).

Some laboratories have worked on this issue without reaching a consensus. In 2004, a review on the association between subjective and physiological stress revealed that 8 out of 14 studies reported no association, 4 reported a positive association and 2 a negative one (Hjortskov et al., 2004). However, it is necessary to mention that these studies did not take into account the reactive aspect of cortisol.

As so, other researchers performed studies to determine if the association between subjective and physiological stress is present when measuring reactive HPA activity. Another review published in 2012 (Campbell & Ehlert, 2012) analyzed the results obtained from studies that used a highly validated psychosocial stressor, the Trier social stress test (TSST) (Kirschbaum et al., 1993). This review reported that only one-fourth of selected articles showed a significant association between subjective stress and HPA and/or SAM axes with all others showing no such association.

With no consensus reached by these correlational studies, Ali and al. (2017) decided to use a pharmaceutical approach to verify if there was an association between the subjective and physiological dimensions of stress. These researchers suppressed the neuroendocrine and autonomic stress responses, using dexamethasone and propranolol respectively, to see if this had an impact on the subjective stress response of individuals exposed to the TSST. The results showed that even though the physiological stress response was shut down, all the participants reported increased levels of subjective stress. This thoughtful study showed that physiological activation of the HPA and/or SAM axes is not necessary to confer the subjective feeling of acute stress.

Even though these results strongly suggest that the subjective stress response is not associated with the reactive physiological response, an important fact remains ignored; all of these studies used the same kind of method to measure subjective stress, which was to ask participants about their perceived stress at the moment or up to one month before the study. Yet, this kind of method only evaluates what we refer to as acute subjective stress, whereas no study, to our knowledge, has looked at chronic subjective stress.

Thus, the aim of this study was to compare psychological markers of stress, reactivity to a stressor and diurnal cortisol pattern in individuals who claim to be either 'very stressed out' or 'zen' in their everyday life. Based on the literature, our hypothesis was that very stressed out individuals would present higher scores on psychological

markers of stress (depression, anxiety and subjective stress), a more pronounced reactivity to a stressor and an altered diurnal cortisol pattern when compared to zen individuals.

2. Material and methods

2.1 Participants

Sixty healthy adults (33 women) between the ages of 18 and 35 were recruited for this study. As we wanted to assess chronic subjective stress, we used an autocategorization recruitment method based on a protocol described by Foroughi et al. (2016). More precisely, participants had to self-select themselves into one of our two groups ('zen' versus 'very stressed out' individuals) by answering one of two ads advertising for the recruitment of 'very stressed out individuals' or 'zen individuals'. Participants who answered both advertisements were not recruited in the study. This method was chosen so that our groups would be composed of individuals who claim to be very or not very stressed out in general. This autocategorization recruitment method was shown to be effective in other studies (Foroughi et al., 2016; Raymond et al., 2016).

Each participant underwent a phone interview to collect demographic information and to control for exclusion criteria prior to their participation. The exclusion criteria included any endocrine, cardiovascular, or other chronic diseases, as well as antidepressant, anxiolytic and other systemic medications that could affect diurnal and reactive cortisol levels (Kudielka et al., 2007). Furthermore, participants were asked to

report any significant alcohol or substance use due to possible effects on cortisol secretion (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). If subjects had previously participated in a stress induction protocol they were excluded as well because of a possible habituation effect (Kudielka et al., 2007). Selected women did not use any type of hormonal contraceptives and were all tested in the late luteal phase of their menstrual cycle, according to self-reports (Kirschbaum et al., 1999).

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal (REC-IUSMM). All participants provided written consent after receiving all of the information regarding the study and prior to their participation. They were compensated for their time and effort.

2.2 Psychological markers of stress

To assess psychological markers of stress, participants were asked to answer questionnaires at home via the Studies web automation tool (SWAT), a secured web platform developed by the Centre for studies on human stress (Montreal, Canada). To ensure confidentiality, participants were given individualized secure codes to log in and access the online questionnaires.

Depressive symptomatology. We used the 21-items Beck depression inventory II (BDI II; Beck et al., 1996) to assess self-reported depressive symptoms. This questionnaire asks the participants to evaluate on a four-point scale the severity of

symptoms they feel they have. The total score varies between 0 and 63, indicating the severity of the symptoms. This questionnaire has a high reliability (0.92).

Trait anxiety. We asked the participant to answer the trait subscale of the *State-trait anxiety inventory* (STAI; Spielberger et al., 1983). This subscale is composed of 20 items that are answered with a 4-point Likert scale that asks the participant how often they generally feel this way. The Cronbach alpha coefficient for this subscale of the STAI is 0.86.

Acute subjective stress. We also wanted to assess the acute subjective stress up to one month before the study in our participants to delineate whether individuals who auto categorize themselves as very stressed out or zen differ on marker of acute subjective stress. As so, subjects had to complete the *Perceived stress scale* (PSS; Cohen et al., 1983), a 10-item questionnaire assessing how frequently they have experienced stressful situations in the past month. All responses are made in reference to a 5-point Likert scale (0-Never, 1-Almost never, 2-Sometimes, 3-Fairly often, 4-Very often). The mean Cronbach alpha coefficient of this questionnaire is 0.85.

2.3 Reactivity to a stressor

To be able to measure our participants' reactivity to a stressor, we exposed them to the TSST, a highly validated and reliable psychological stressor (Kirschbaum et al., 1993). Indeed, the TSST is the gold standard in human experiments to assess the neurobiology of acute psychosocial stress (Kudielka et al., Allen, Kennedy, Cryan,

Dinan, & Clarke, 2014; 2007). Briefly, the TSST involves a 10-min anticipation period followed by a 5-min speech and a 5-min mental arithmetic task. We then measured their acute subjective stress responses and their physiological stress responses, with assessment of both the HPA and the SAM axes.

Acute subjective stress reactivity. Participants had to rate on a 10-point Likert scale the degree to which they felt the situation was stressful at multiple times during the TSST protocol.

HPA axis. The activity of this endocrine axis was assessed by measuring cortisol levels in multiple saliva samples. The samples were collected with Salivette devices (Sarstedt, Rommelsdorf, Germany) and stored at -20°C until biochemical analysis. They were assayed at the Centre for Studies on Human Stress (www.humanstress.ca) using a high-sensitivity enzyme-immunoassay kit from Salimetrics State College (Pennsylvania, USA, Catalogue No. 1-3102), a protocol described in detail elsewhere (Juster et al., 2012).

SAM axis. This axis' activity was assessed with cardiac measures. As so, systolic blood pressure (SBP), diastolic BP (DBP), and heart rate (HR) were all collected using an Omron blood pressure monitor (model BP762, Omron Healthcare Group, Netherlands). This device was placed on the upper left arm of the participant when measures were taken. Subjects were asked to be seated and not to speak during the sampling time.

2.4 Diurnal cortisol pattern

To assess diurnal cortisol, participants had to provide saliva samples at home at 5 time points (upon awakening, 30 min after awakening, at 14:00, at 16:00 and before going to bed) on two nonconsecutive sampling days, one weekday and one weekend day (Kunz-Ebrecht et al., 2004). Participants were given a journal in which they had all the instructions written down and a section where they had to write down each sampling time. They were also provided with a Medication event monitoring system (MEMS) cap to ensure compliance (Stalder et al., 2016).

2.5 Procedure

This protocol was done under two time periods. First, participants were asked to come to the Center for studies on human stress to be exposed to the TSST. We asked that they arrive between 12:00 and 18:00 in order to minimize confounds of diurnal patterns of cortisol. Saliva samples, cardiac measures and acute subjective stress reactivity measures were all taken every 10 min, starting 30 min before the TSST and ending 40 min after it. At the end of this approximately two hours session, participants received instructions for their cortisol sampling at home.

Second, participants had to provide their diurnal cortisol samples at home. They had two weeks to provide the 10 saliva samples and answer the questionnaires measuring the psychological stress markers online. At the end of those two weeks, we provided transport to collect their saliva samples at home.

2.6 Statistical analysis

Data processing was performed using SPSS 24.0 (SPSS, IBM, USA). Outliers were defined as cortisol values that were more than three standard deviations from the mean. These outliers were then winzorised, i.e. these outliers were replaced by the next largest or smaller value (depending on if the outlier was higher or lower than the set values) for further analyses. For diurnal cortisol data, compliance of the participants was determined and if the '30 min after awakening' sample was taken more than 45 min after the awakening time, this data point was excluded from analyses. As for the 14:00 and 16:00 samples, data points were excluded if sampling times deviated more than 1 hour from the scheduled times.

To assess differences between the two groups regarding the psychological stress markers, the mean scores of each questionnaire were compared using ANOVAs. Since women are twice as likely to suffer from depression and anxiety than men (Altemus, 2006), 'Sex' was entered as a covariate in these analyses.

To compare the cardiac measures as well as cortisol and acute subjective stress in reactivity to the TSST of our two groups, repeated measure ANOVAs were conducted. Since there are sex differences in stress reactivity (Kirschbaum et al., 1999), we covaried for 'Sex' in these analyses as well. The Greenhouse-Geisser correction was applied when sphericity was not met.

Repeated measure ANOVAs were further used to compare the diurnal cortisol patterns of our groups. 'Day' and 'Sampling time' were both entered as factors. Since sex differences are also seen in terms of the CAR amplitude (Kunz-Ebrecht et al., 2004), 'Sex' was used as a covariate in this repeated measure analysis as well. In addition, since it has been shown that early morning awakeners show a steeper CAR (Kudielka & Kirschbaum, 2003), we covaried for the time of awakening. The Greenhouse-Geisser correction was applied when sphericity was not met. The CAR of both groups was transformed into percentages to facilitate interpretation.

All data are presented as means \pm standard errors of the mean in the text, tables and figures. All findings were considered statistically significant at $p < 0.05$.

3. Results

3.1 Psychological markers of stress

In terms of psychological stress markers (Fig. 1), our groups had significantly different scores on each of the three questionnaires used to assess this first dimension. Indeed, very stressed out individuals had significantly higher scores on the BDI-II ($F_{(1,51)} = 8.229$; $p=0.006$), showing that they had more pronounced depressive symptoms than the zen individuals. Furthermore, very stressed out participants had higher scores on the trait subscale of the STAI ($F_{(1,52)} = 14.654$; $p<0.001$), showing that they have higher trait anxiety levels than the zen individuals. Finally, we can see that the very stressed out group had a higher score on the PSS as well ($F_{(1,52)} = 35.866$; $p<0.001$), indicating

that the individuals in this group reported more stress over the last month than the zen individuals.

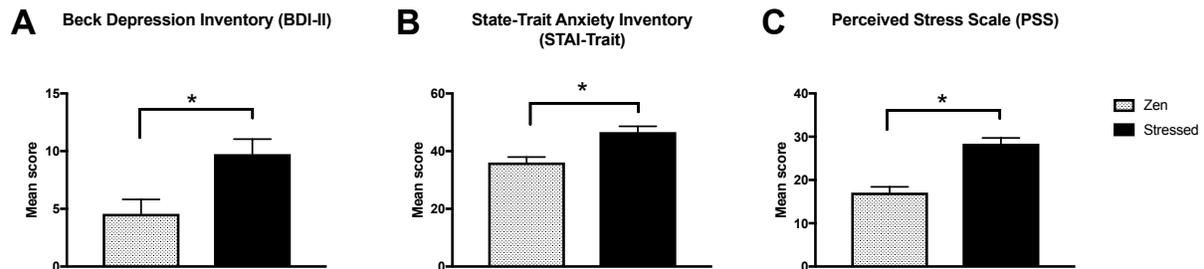


Figure 1. Psychological stress markers in zen and very stressed out individuals as shown by the scores of (A) depressive symptomatology (BDI-II), of (B) trait anxiety (STAI-Trait) and of (C) acute subjective stress (PSS).

3.2 Reactivity to a stressor

In terms of subjective stress reactivity to the TSST (Fig. 2A), a Time effect was found ($F_{(3,3, 166.1)} = 36.94$; $p < 0.001$) with subjective stress reports increasing during TSST exposure and decreasing after it. A main effect of Group also reached significance ($F_{(1, 51)} = 26.05$; $p < 0.001$), showing that very stressed out individuals had, at each time point, higher scores for their subjective stress levels in response to the TSST. It should be noted that a main Sex effect almost reached significance ($F_{(1, 51)} = 3.92$; $p = 0.053$), women tending to report higher levels of stress when compared to men, regardless of their group (zen versus stressed out). Finally, no significant Time*Group nor Time*Sex interaction ($p > 0.05$) was present.

As for the physiological stress reactivity to the TSST, we first looked at the cortisol (Fig. 2B) and saw a main effect of Time that reached significance ($F_{(1.4, 70.6)} =$

10.79; $p < 0.001$) with cortisol concentration increasing after TSST exposure and decreasing afterwards. No other differences were found ($p > 0.05$).

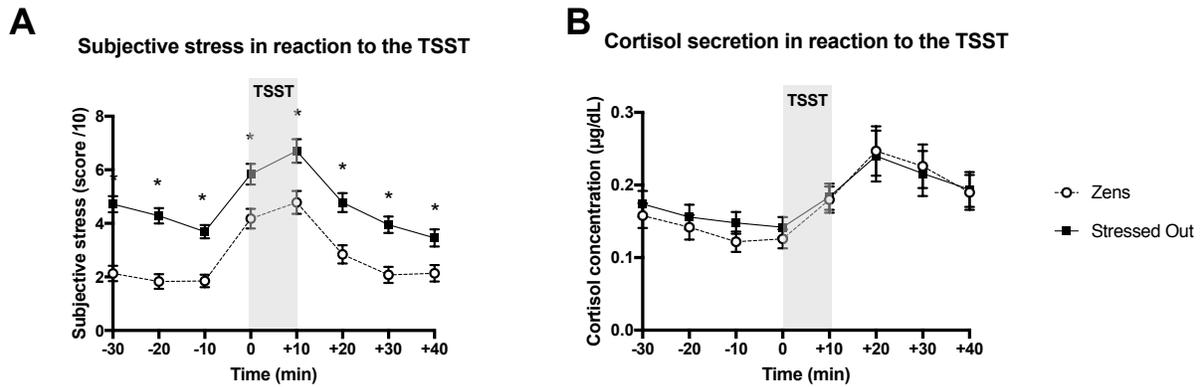


Figure 2. (A) Subjective stress and (B) salivary cortisol in reaction to the TSST in zen and very stressed out individuals.

We then looked at the SAM axis' activity with cardiac measures. In all of the three cardiac measures taken, there was a main effect of Time (Heart rate [Fig. 3A]: $F_{(5.1, 259.8)} = 4.22$; $p = 0.001$; Systolic blood pressure [Fig. 3B]: $F_{(4.6, 234.6)} = 17.81$; $p < 0.001$; and Diastolic blood pressure [Fig. 3C]: $F_{(5.2, 266.9)} = 10.31$; $p < 0.001$), but no significant differences between the two groups (Time*Group Interactions and main effect of Group: $p > 0.05$).

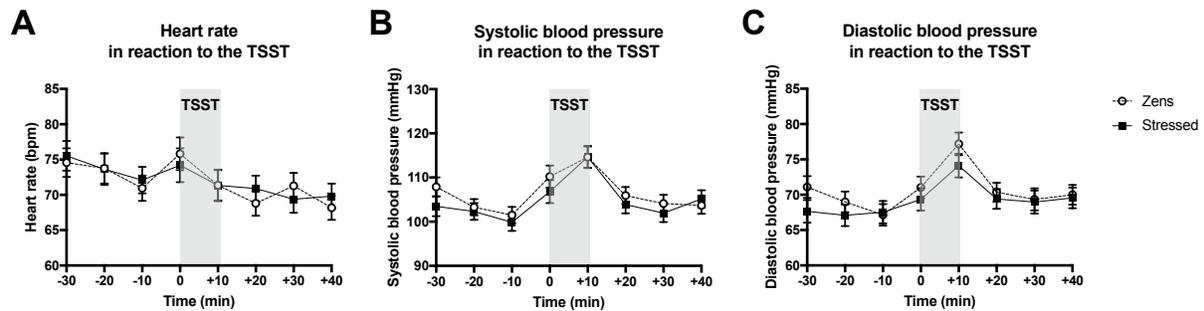


Figure 3. Cardiac measures taken before and after the TSST in zen and very stressed out individuals. **(A)** Heart rate was recorded in beats per minute (bpm). **(B)** Systolic blood pressure and **(C)** diastolic blood pressure were both recorded in millimeters of mercury (mmHg).

3.3 Diurnal cortisol pattern

Using ‘Sex’ and ‘Waking hour’ as covariates, and ‘Group’ as an independent variable, the repeated measure ANOVA of the diurnal cortisol showed no difference between the weekday and the weekend ($p > 0.05$). As so, results presented in Fig. 4 are the mean cortisol concentrations of the two days (week and weekend). There was however a significant main effect of ‘Time’ ($F_{(1.8, 63.1)} = 6.98$; $p = 0.003$) with cortisol concentrations increasing minutes after awakening and decreasing during the rest of the day. There was also a significant ‘Time*Group’ interaction ($F_{(1.8, 63.1)} = 3.79$; $p = 0.033$). The contrasts of this later interaction showed that the increase of cortisol between the ‘Awakening’ and the ‘+30 min’ sample is significantly more pronounced for the very stressed out group ($F_{(1, 36)} = 6.93$; $p = 0.012$). Also, the decrease between the ‘+30 min’ and the ‘14:00’ samples is also more pronounced in the very stressed out individuals ($F_{(1, 36)} = 4.77$; $p = 0.036$). We then translated the increase of cortisol in the morning into percentage and obtained an 80.0% ($\pm 15.5\%$) for the very stressed out individuals and a 35.5% ($\pm 15.5\%$) increase for the zen.

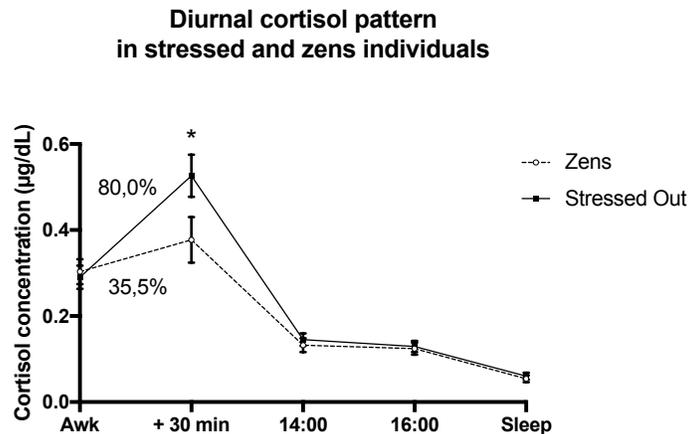


Figure 4. Mean salivary cortisol concentrations (in $\mu\text{g/dL}$) during the day in zen and very stressed out individuals. Percentages in this graph represent the increase of cortisol in the morning for zen and very stressed out individuals. Awk, awakening; + 30 min, 30 min after awakening; Sleep, before going to bed.

4. Discussion

The main goal of this study was to determine if two groups of individuals, each representing an extreme of chronic subjective stress, were different in terms of psychological stress markers, stress reactivity to a psychosocial stressor and/or diurnal cortisol pattern.

As for psychological stress markers, we found that the very stressed out group reported increased depressive symptomatology (BDI-II score) and trait anxiety (STAI-Trait score) when compared to the zen individuals. These results suggest that chronic subjective stress is a good predictor of depressive symptomatology and trait anxiety levels. Actually, these results converge with the literature suggesting that depressive symptomatology is associated with elevated acute subjective stress reports (Osman et al., 1997) and that trait anxiety is associated to this as well (Bieling et al., 1998).

Moreover, we found that the very stressed out individuals reported being more frequently stressed out over the last month than the zen individuals, as shown by their higher score on the PSS. This later result shows that chronic subjective stress is also a good predictor of acute subjective stress reports, with very stressed out individuals tending to report experiencing stressful events more frequently than the zen participants.

A similar result was found in terms of subjective reactivity to a stressor. Indeed, we found that our two groups, each representing an extreme of chronic subjective stress, did report significantly different levels of acute subjective stress when exposed to the TSST. More precisely, the very stressed out participants reported higher levels of acute subjective stress than the zen participants throughout the entire TSST protocol. This result suggests that chronic subjective reports of stress are good predictors of acute subjective stress reports.

Still looking into the stress reactivity of our two groups, in terms of their physiological stress response, we found that our two extremes of subjective stress did not differ with regards to their secretion of cortisol nor any of their cardiac measurements when facing a stressful situation. These last results differ from what we were expecting. Indeed, our hypothesis was that the very stressed out individuals would have a more pronounced cortisol reactivity to the TSST than zen individuals. Since we did not find any interaction nor group effect, it seems that extremes of chronic subjective stress do not show different physiological stress responses. This suggests that humans may not be good

judges of their physiological stress when facing a threat. However, it is necessary to mention that our methodology can only account for the stress reactivity to a laboratory stressor and that it does not take into account the frequency at which the individual experiences stressors throughout the day. So, the cortisol response to the TSST might be the same in the zen and the very stressed out groups, but this does not rule out the possibility that the very stressed out individuals may experience more frequent stress when compared to the zen individuals. To verify this hypothesis, future studies should look into the accumulative secretion of cortisol through hair sampling.

In terms of diurnal cortisol patterns, we did find a difference between our two groups. More precisely, the very stressed out individuals showed a steeper increase of cortisol in the morning than the zen individuals. Indeed, the very stressed out had an 80.0% ($\pm 15.5\%$) increase whereas the zen had a 35.5% ($\pm 15.5\%$) increase. Interestingly, the CAR of a healthy adult have been shown to oscillate between 50% and 156% (Clow et al., 2004). Following these norms values, we have to conclude that it is not the very stressed out individuals that have an altered CAR, but rather the zen individuals who do, with a CAR just below the norms. It is possible that this blunted CAR might not have a pathological explanation, but rather might be due to psychosocial factors. Indeed, the CAR has been the center of many recent research papers focusing on factors that could affect this measure of stress.

One of these factors is the tendency one has to anticipate what individuals have to do during the day. As a matter of fact, it has been shown that the more you anticipate

your day, the more pronounced is your CAR that same morning (Steptoe & Serwinski, 2016). Therefore, it could be that the zen anticipate less what they have to do during the day. Unfortunately, we did not take any measurements that could validate this hypothesis. As so, future studies should include reports of anticipation to be able to interpret the diurnal cortisol pattern of zen and very stressed out individuals.

Another possible explanation for the differences found in terms of increase of basal cortisol in the morning could be the age of our participants. Indeed, if chronic subjective stress is actually something that gets under your skin with time as does chronic exposition to glucocorticoids (Sapolsky et al., 1986), the population of young adults we tested in the present study might be too young to show the long-term negative effects of chronic subjective stress on physiological markers of stress. If this is the case, we may see different results with an older population. In fact, we are now in the process of recruiting an older population with the same protocol to verify this hypothesis.

Finally, the fact that we have only recruited healthy adults and that we have excluded any participants presenting psychopathology (ex: depression and anxiety disorders) might have induced a bias in our study. Indeed, many volunteers that responded to the 'very stressed out' add were excluded because of a diagnosis of the sort. If chronic subjective stress gets under your skin, the very stressed out individuals might therefore be more prone to becoming sick, but since we did not include these individuals, we cannot account for their physiological stress reactivity. Therefore, it is necessary to emphasize that our results can only be extrapolated to a healthy

population and as so, it might not represent the portion of the population that feel very stressed out and might have become sick because of this. We might have a completely different result if the very stressed out group included individuals with stress-related psychopathologies and further studies on this issue should take this important point into account.

4.1 Limitations

Of course, this study is not without any limitations. First of all, our sample size was relatively small. Indeed, although our groups were equivalent in terms of many factors known to affect the physiological dimension of stress (age, BMI, socioeconomic status, ethnicity, etc.), we did not have enough power to use Sex as an independent variable in our analyses. Being able to separate each group by sex might have been enlightening with regards to physiological and subjective differences and as so, future studies should definitely look into sex differences in terms of chronic subjective stress and its association to physiological stress response.

Another limitation concerns the SAM axis measurements. Heart rate and blood pressure are two types of measures that are known to be affected by a number of factors (Valentini & Parati, 2009), which makes them unstable. As so, it might be possible that our null results on these measures are due to these confounding effects on the SAM axis. We suggest that future studies integrate a more stable measurement of the SAM axis, such as the non-invasive measurement of the salivary alpha-amylase (Rohleder et al., 2004). Also, other studies could focus on the SAM axis' association

with subjective stress using an electrocardiography (ECG) methodology. With this kind of protocol, other studies could look into cardiac variability measures, such as the heart rate variability (HRV), which has been shown to be associated with perceived stress. Indeed, adults with higher perceived stress show a lower cardiac vagal component of the HRV, with this relationship being independent of heart rate and mean arterial blood pressure (Dishman et al., 2000). Thus, since we have assessed heart rate and arterial blood pressure and not HRV, other studies should definitely look into this. It is possible that zen and very stressed out individuals differ in their cardiac measures, but that this difference lays in their HRV.

5. Conclusion

To conclude, we have found that chronic subjective stress is a good predictor of levels of distress and of acute subjective stress reports. However, it does not predict a differential cortisol reactivity to a stressor. Nevertheless, the two extremes of chronic subjective stress did show a difference in terms of CAR, with the zen group having a lower increase than the very stressed out. With more and more people reporting increasing levels of stress in their everyday life, it will be essential in future studies to understand how these chronic subjective stress reports are associated with the physiological stress response.

Sources of funding

This study was funded by a Foundation Grant by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to S. Lupien (grant # 331786). S. Lupien holds a Canada's tier I research chair on human stress.

Declaration of interest

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

References

- Ali, N., Nitschke, J. P., Cooperman, C., & Pruessner, J. C. (2017). Suppressing the endocrine and autonomic stress systems does not impact the emotional stress experience after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *78*, 125-130. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.01.015
- Altemus, M. (2006). Sex differences in depression and anxiety disorders: potential biological determinants. *Hormones and behavior*, *50*(4), 534-538.
- American Psychological Association. (2016). *The impact of Discrimination*. Retrieved from USA:
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, *67*(3), 588-597. doi:10.1207/s15327752jpa6703_13
- Bieling, P. J., Antony, M. M., & Swinson, R. P. (1998). The State--Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behaviour research and therapy*, *36*(7-8), 777-788.
- Campbell, J., & Ehler, U. (2012). Acute psychosocial stress: Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology*, *37*(8), 1111-1134. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.010
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, *7*(1), 29-37.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 385-396.
- Foroughi, C. K., Monfort, S. S., Paczynski, M., McKnight, P. E., & Greenwood, P. M. (2016). Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *113*(27), 7470-7474. doi:10.1073/pnas.1601243113
- Hjortskov, N., Garde, A. H., Ørbæk, P., & Hansen, Å. M. (2004). Evaluation of salivary cortisol as a biomarker of self-reported mental stress in field studies. *Stress and health*, *20*(2), 91-98.
- Juster, R.-P., Perna, A., Marin, M.-F., Sindi, S., & Lupien, S. J. (2012). Timing is everything: anticipatory stress dynamics among cortisol and blood pressure reactivity and recovery in healthy adults. *Stress*, *15*(6), 569-577.

- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 313-333.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*, *61*(2), 154-162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, *28*(1-2), 76-81. doi:119004
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., Kirschbaum, C., Harmon-Jones, E., & Winkielman, P. (2007). Ten years of research with the Trier Social Stress Test—revisited. *Social neuroscience: Integrating biological and psychological explanations of social behavior*, *56*, 83.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(1), 35-47.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Steptoe, A. (2004). Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(4), 516-528.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Stress, appraisal and coping. *New York: Springer*.
- Lupien, S., Cohen, D. J., Cicchetti, D., & Cohen, D. J. (2006). *Beyond the stress concept: Allostatic load--a developmental biological and cognitive perspective. Developmental psychopathology*.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*, *65*(3), 209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*, *1032*, 1-7. doi:10.1196/annals.1314.001

- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Paper presented at the World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Osman, A., Downs, W. R., Barrios, F. X., Kopper, B. A., Gutierrez, P. M., & Chiros, C. E. (1997). Factor structure and psychometric characteristics of the Beck Depression Inventory-II. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 19*(4), 359-376.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., Von Auer, K., Jobst, S., . . . Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life sciences, 61*(26), 2539-2549.
- Raymond, C., Marin, M.-F., Hand, A., Sindi, S., Juster, R.-P., & Lupien, S. J. (2016). Salivary cortisol levels and depressive symptomatology in consumers and nonconsumers of self-help books: a pilot study. *Neural plasticity, 2016*.
- Rohleder, N., Nater, U. M., Wolf, J. M., Ehler, U., & Kirschbaum, C. (2004). Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Annals of the New York Academy of Sciences, 1032*(1), 258-263.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine reviews, 7*(3), 284-301.
- Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., & Stone, A. A. (2004). Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med, 66*(2), 207-214.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Steptoe, A., & Serwinski, B. (2016). Cortisol awakening response. In *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior* (pp. 277-283): Elsevier.
- Valentini, M., & Parati, G. (2009). Variables influencing heart rate. *Progress in cardiovascular diseases, 52*(1), 11-19.
- Vining, R. F., McGinley, R. A., Maksvytis, J. J., & Ho, K. Y. (1983). Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of clinical biochemistry, 20*(6), 329-335.

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

Le présent projet de mémoire avait pour but de déterminer si les dimensions subjective et physiologique du stress étaient liées entre elles. Pour y arriver, deux groupes, soit un groupe d'individus se disant très stressés (groupe 'très stressés') et l'autre se disant peu stressés (groupe 'zen'), ont été comparés en termes de marqueurs psychologiques de stress, de réactivité à un stressor psychosocial ainsi que de sécrétion diurne de cortisol.

D'abord, les résultats obtenus démontrent que le stress subjectif auto-catégorisé est un bon prédicteur des niveaux de détresse psychologique. En effet, comme il a été mentionné dans l'article, le groupe des 'très stressés' rapportait des scores significativement plus élevés que le groupe des 'zen' en ce qui a trait aux questionnaires mesurant la symptomatologie dépressive (BDI-II), l'anxiété de trait (STAI-T) et le stress subjectif aigu (PSS).

Ensuite, les résultats montrent que nos groupes ne diffèrent pas au niveau de leurs réactivités physiologiques, tant cardiaque que cortisolaire, en ce sens que les 'très stressés' ne réagissent physiologiquement pas plus intensément que les 'zen' face au TSST.

Finalement, nous avons pu démontrer qu'une différence significative entre nos groupes était perceptible au niveau de leur patron diurne de cortisol et plus particulièrement au niveau de leur CAR. En effet, les participants 'très stressés'

montraient un CAR plus important ($80,0 \pm 15,5 \%$) que les 'zen' ($35,5 \pm 15,5 \%$). Ces résultats correspondent à ce qui a été observé ailleurs dans la littérature, soit qu'un stress subjectif plus élevé est associé à un CAR plus important (Fries, Dettenborn, & Kirschbaum, 2009; Schlotz et al., 2004; Wüst, Federenko, Hellhammer, & Kirschbaum, 2000). Toutefois, il faut se rappeler que l'hypothèse initiale de ce mémoire postulait que ce serait le groupe des 'très stressés' qui présenterait un patron de cortisol diurne altéré. Il semble que nos résultats suggèrent l'inverse, avec les 'zen' affichant un CAR sous les normes établies pour un adulte sain (Clow et al., 2004). Tel que mentionné dans l'article, ce résultat ne signifie pas nécessairement que les 'zen' possèdent un profil pathologique de CAR. Nous avons d'ailleurs évoqué dans l'article scientifique plusieurs facteurs ayant pu contribuer à ces résultats, dont l'anticipation de la journée à venir, le jeune âge des participants et le recrutement qui s'est fait seulement auprès d'une population en santé.

Or, deux autres facteurs reconnus comme pouvant affecter le CAR n'ont pas été mentionnés dans l'article et pourraient aussi expliquer nos résultats. Le premier concerne la possibilité que nos participants aient vécu de l'adversité précoce, soit toutes formes de négligence ou de trauma vécus dans l'enfance (ex : agression sexuelle et/ou physique, négligence émotionnelle, etc.). Il a été démontré que l'exposition à plusieurs types d'adversité durant l'enfance est associée à un faible CAR à l'âge adulte (Power et al., 2012; van der Vegt et al., 2009). Ainsi, il est possible que dans le groupe de personnes ayant répondu à l'annonce recrutant des participants zen, il y ait une surreprésentation d'individus ayant vécu de l'adversité précoce, ce qui

expliquerait que ce groupe possède un CAR plus bas que la normale. Malheureusement, aucune mesure d'adversité précoce n'a été incluse dans cette étude et donc, il est impossible pour nous de vérifier cette hypothèse. Il serait par contre intéressant pour les études futures d'inclure cette variable dans les protocoles expérimentaux comparant des individus 'zen' à des individus 'très stressés'. À ce sujet, nous suggérons d'utiliser le *Adverse childhood experiences questionnaire*, soit un questionnaire validé et fréquemment utilisé dans ce domaine d'études (Dube et al., 2003).

Le deuxième facteur non mentionné dans l'article concerne la quantité de sommeil la veille des journées d'échantillonnage pour le cortisol diurne. Il a été démontré qu'une durée de sommeil plus courte, indépendamment de la qualité de ce sommeil, était associée à un CAR plus important le matin suivant (Kumari et al., 2009). Ainsi, il se peut que nos individus 'zen' aient eu des nuits de sommeil plus longues que la moyenne des adultes sains, ce qui expliquerait que leur CAR soit plus faible que les normes établies. Toutefois, cette variable, soit la quantité d'heures de sommeil, n'a pas été collectée au sein de cette étude. Il s'agit donc là d'une piste intéressante pour de futures études cherchant à comprendre ce qui fait que les individus 'zen' possèdent un CAR plus bas.

2. Sommes-nous de bons juges de notre stress?

Jusqu'à présent, nous avons présenté les résultats de notre étude et proposé quelques pistes d'interprétations émanant de ceux-ci. Toutefois, il importe à présent de

faire le point sur la question initiale de ce mémoire, soit « Sommes-nous de bons juges de notre stress ? ». Il semble que deux réponses puissent être données à cette question. La première émane directement de nos résultats et suggère que nous ne sommes pas de bons juges de notre stress. Cependant, si l'on considère l'ensemble de la littérature scientifique sur le sujet, la deuxième réponse serait que nous sommes *peut-être* de bons juges de notre stress. Cette section du mémoire visera donc à détailler les arguments menant à chacune de ces deux réponses.

2.1. Nous ne sommes pas de bons juges de notre stress

À première vue, si l'on se fiait seulement aux résultats de notre étude, la réponse la plus vraisemblable serait que nous ne sommes pas de bons juges de notre stress. En effet, nous avons pu observer que les individus 'très stressés' et 'zen' possédaient des réponses physiologiques de stress similaires face au TSST, malgré une réponse subjective de stress qui est significativement différente. Ainsi, nos résultats indiquent que les dimensions subjective et physiologique ne sont pas liées l'une à l'autre. Ces résultats appuient d'ailleurs ceux de Ali et al. (2017) qui avaient démontré qu'en supprimant les réponses neuroendocrine et autonome de stress, à l'aide d'un protocole pharmacologique, les réponses subjectives de stress restaient intactes.

Également, les résultats que nous avons obtenus concernant le CAR nous permettraient logiquement de répondre par la négative à la question initiale. En effet, les individus 'zen' ont obtenu un CAR plus bas que celui des individus 'très stressés', mais également en dessous des normes établies pour un adulte sain. Bien que

plusieurs raisons non pathologiques puissent expliquer ce résultat (telles que celles citées plus haut), il reste que ce CAR pourrait aussi indiquer un désordre pathologique du stress physiologique. En effet, un patron de cortisol diurne plat a été associé à une santé plus fragile (Adam et al., 2017). Si ce sont bien les individus se disant peu stressés qui possèdent un système physiologique de stress affecté, cela indiquerait que nous ne sommes pas de bons juges de notre stress.

Bien sûr, il importe de vérifier scientifiquement cette hypothèse, soit que le CAR faible des 'zen' correspond bien à un système de stress dérégulé. Pour ce faire, nous suggérons à d'autres chercheurs de se pencher sur le poids allostatique de ces individus. Ce concept scientifique dérive du principe d'allostase qui correspond à la capacité de certains systèmes corporels de maintenir la stabilité de l'organisme tout en étant eux-mêmes très variables, permettant ainsi à l'organisme de répondre aux différents stressseurs de la vie (Sterling, 1988). Ainsi, le poids allostatique réfère au débalancement de l'allostase entre les systèmes physiologiques (McEwen & Stellar, 1993). Pour mesurer ce concept chez un humain, il faut inclure une dizaine de biomarqueurs représentant chacun différents systèmes physiologiques, tels que le système immunitaire, le système cardiaque et le système métabolique. (Seeman et al., 1997). Ensuite, un score est calculé selon le nombre de biomarqueurs se situant en dehors des normes, ce qui correspond à un indice qu'un débalancement a lieu au sein du système physiologique concerné (Seeman et al., 1997). Plus concrètement, un score allostatique élevé signifie que plusieurs systèmes physiologiques sont débalancés et qu'un pattern de stress chronique est installé. Un poids allostatique

élevé a d'ailleurs été lié au développement de maladies associées au stress, telles que la dépression (McEwen, 2004). Bref, avant de pouvoir certifier que nos résultats en ce qui a trait au CAR signifient que nous ne sommes pas de bons juges de notre stress, il serait nécessaire de vérifier l'hypothèse du poids allostatique. Dans le cas où un stress subjectif auto-catégorisé faible ne serait pas associé à un poids allostatique plus élevé, la réponse à « Sommes-nous de bons juges de notre stress ? » ne serait plus aussi claire.

D'ailleurs, bien que nos résultats suggèrent que nous ne sommes pas de bons juges de notre stress, le reste de la littérature scientifique ne s'entend pas sur cette réponse. Ainsi, la réponse la plus près de la réalité à ce stade-ci dans le domaine de la psychoneuroendocrinologie serait : « nous sommes *peut-être* de bons juges de notre stress ». Il faut comprendre que quelques facteurs ou concepts importants restent à être investigués dans la littérature sur la relation entre les deux dimensions du stress.

2.2. Nous sommes *peut-être* de bons juges de notre stress

Premièrement, il se pourrait que la relation entre le stress subjectif et le stress physiologique soit spécifique à certaines tranches d'âge. En effet, il semble que des expositions répétées aux glucocorticoïdes au fil du temps pourraient expliquer les désordres dans l'allostase des systèmes que l'on voit chez certaines personnes (McEwen & Stellar, 1993; Sapolsky et al., 1986). Cette affirmation fait référence à l'hypothèse de la neurotoxicité (Sapolsky et al., 1986). Ainsi, nos résultats pourraient être dus au fait que notre population était composée de jeunes adultes sur qui la

neurotoxicité des glucocorticoïdes n'a pas encore eu le temps de faire effet. Il est fort probable que les résultats seraient différents chez une population plus âgée. En effet, puisqu'une population plus âgée serait exposée depuis plus longtemps aux glucocorticoïdes, les effets sur le système physiologique de stress seraient probablement plus évidents. À ce propos, le laboratoire est présentement dans le recrutement d'adultes âgés entre 36 à 55 ans dans le but de les soumettre à la même méthodologie que le présent projet. Fait intéressant, bien qu'il ait été aisé de recruter des participants de 36 à 55 ans se disant très stressés, nous avons énormément de difficulté à recruter des adultes plus âgés se proclamant zen. À noter d'ailleurs que c'est la situation inverse qui s'est produite pour la population de jeunes adultes qui a été recrutée pour cette étude.

Outre l'âge, il est possible que le sexe module la relation entre le stress subjectif et le stress physiologique. Comme nous n'avons pas eu suffisamment de pouvoir statistique pour effectuer les analyses selon les sexes, il se peut que nos résultats aient été biaisés par ce facteur. En effet, les différences sexuelles ne sont plus un secret dans le domaine de la recherche sur le stress. Nous savons entre autres que les femmes ont tendance à rapporter des niveaux de détresse plus élevés que les hommes (Borman & Schmallerberg, 1951) et que les hommes démontrent, quant à eux, une plus importante réactivité cortisolaire (Kirschbaum et al., 1999). Ainsi, il se pourrait fort bien que les hommes et les femmes ne soient pas des juges équivalents de leur niveau de stress. De futures études devront assurément se pencher sur le sujet.

Une autre possibilité est que l'association entre le stress subjectif et physiologique existe bel et bien, mais que nous n'avons pas été en mesure de la détecter dû à des méthodes d'évaluation du stress subjectif inadéquates. Cette remise en question sur la pertinence des mesures de stress subjectif n'est pas nouvelle (Ali et al., 2017; Biondi & Picardi, 1999; Campbell & Ehler, 2012; Hjortskov et al., 2004). Un concept pour lequel il semble y avoir un manque de considération au travers des méthodes d'évaluation est la 'valence' du stress. En effet, les questionnaires et autres méthodes d'évaluation du stress subjectif ne semblent pas porter une attention particulière à savoir si un individu perçoit le stress de façon négative ou positive. Toutefois, il s'agit d'un aspect important considérant qu'une littérature croissante sur le sujet démontre de plus en plus que cette valence du stress a des effets sur la réponse physiologique de stress. En fait, cette littérature concerne plus particulièrement les préconceptions du stress qui sont définies comme les croyances ou encore les attentes d'un individu face aux effets du stress sur sa santé physique et/ou mentale, son bien-être, sa productivité, sa performance ou encore sur ses apprentissages et sa croissance personnelle (Crum, Salovey, & Achor, 2013).

Les préconceptions de stress peuvent être négatives (ex : 'le stress est néfaste pour ma santé') ou positives (ex : 'le stress me stimule et donc me permet de réussir') (Crum et al., 2013). Elles constituent en fait un continuum sur lequel un individu se positionne en fonction du ratio de ses préconceptions positives et négatives (Dweck, 2012). Plus un individu se situe aux extrémités de ce continuum, plus grande sera sa préconception (Dweck, 2012). Or, une étude a montré que les préconceptions positives

du stress, comparativement aux préconceptions négatives, sont associées à une réactivité cortisolaire plus faible (Crum et al., 2013). Plus fascinant encore, une autre étude a démontré qu'une réactivité physiologique élevée au stress d'un individu ayant des préconceptions négatives du stress peut être diminuée lorsqu'on modifie les préconceptions de stress de cet individu pour les rendre positives (Kilby, 2015). Inversement, des individus présentant une réactivité cortisolaire basse chez qui une préconception négative du stress est implantée obtiennent des concentrations de cortisol plus élevées (Crum et al., 2013; Kilby, 2015). Donc, il est clair que les préconceptions de stress sont en mesure de moduler la réactivité cortisolaire des individus. Elles sont un facteur d'autant plus intéressant à considérer, puisqu'elles ont aussi été associées au stress subjectif (Crum et al., 2013). En effet, il a été démontré que les individus se percevant très stressés sont plus sujets à posséder des préconceptions négatives du stress (Crum et al., 2013). Crum et al. ont proposé l'hypothèse que les individus possédant des préconceptions négatives du stress présentaient une crainte plus élevée à l'idée de devenir stressés. Il s'agirait donc d'un cercle vicieux où la peur d'être stressé crée l'impression d'être stressé. Bref, il devient donc évident que la valence qu'un individu associe au stress doit être prise en considération dans les méthodes d'évaluation du stress subjectif afin de pouvoir vérifier l'association de cette dimension du stress à sa dimension physiologique.

Un autre fait à considérer est qu'il se peut fort bien que nous ne soyons pas de bons juges de notre *réactivité* au stress, mais que nous soyons en revanche de bons juges de la *fréquence* à laquelle nous vivons un stress. En effet, il est possible que les

individus qui se disent être très stressés se sentent ainsi car leurs axes HPS et SSM sont plus fréquemment sollicités que les personnes zen. Une façon de vérifier cette hypothèse serait de mesurer le stress chronique par l'échantillonnage des cheveux. Il est maintenant reconnu que le cortisol s'accumule dans les cheveux (Russell et al., 2012). Ainsi, en prenant jusqu'à 3 cm de longueur de cheveux en partant de la racine, il est possible de mesurer les taux cumulés de cette hormone jusqu'au 3 derniers mois (Russell et al., 2012; Sauvé et al., 2007). Il serait donc très intéressant de voir si les individus 'très stressés' sécrètent plus de cortisol que les 'zen' dans une période de temps circonscrite.

En conclusion, bien que nos résultats suggèrent que nous ne soyons pas de bons juges de notre stress, il semble que plusieurs facteurs qui n'étaient pas inclus dans cette étude restent à être étudiés avant de pouvoir affirmer ceci. D'ailleurs, il importe également de souligner que cette étude n'était pas sans limitation. Voici donc quelques limites que d'autres études pourront adresser.

3. Limites de l'étude

Tout d'abord, notre échantillon était relativement de petite taille. En fait, comme il l'a été précédemment mentionné, nous n'avons pas suffisamment de puissance statistique pour utiliser le sexe comme variable indépendante. Or, il aurait été plus qu'intéressant de pouvoir se pencher sur le sujet, à savoir si une différence de sexe existe quant à la relation qui unit le stress subjectif et le stress physiologique. En effet, depuis 2003, les femmes seraient plus enclines que les hommes à se déclarer

stressées selon Statistiques Canada (*Stress et Bien-être*). Il importe donc de pouvoir isoler ce facteur et de l'étudier plus profondément.

Une autre limite concerne les mesures prises pour le CAR et l'axe SSM. Pour ce qui est du CAR, il a récemment été recommandé de prendre des échantillons de salive sur trois journées, soit deux de semaine et une de fin de semaine (Stalder et al., 2016). Cette recommandation a été faite par un panel d'experts dans l'optique où le CAR est une mesure montrant une très grande variabilité entre les jours de semaine et de fin de semaine (Kunz-Ebrecht et al., 2004). Également, il a été recommandé de prendre trois échantillons de salive le matin, soit au réveil, 30 min après et 45 min après (Stalder et al., 2016). Cette recommandation tient au fait que le maximum du CAR peut être atteint de 30 à 45 min après le réveil (Stalder et al., 2016). Nous conseillons donc à de prochaines études se concentrant sur le CAR de valoriser plusieurs mesures de salive le matin et ce, sur trois jours au minimum.

En ce qui a trait aux mesures de l'axe SSM, il faut comprendre que les mesures cardiaques sont des mesures sensibles à plusieurs facteurs (ex : exercice, position du corps, respiration, etc.) (Valentini & Parati, 2009). Il se peut donc que nos résultats nuls soient dus en partie à des effets confondants provenant de l'environnement. En effet, bien que plusieurs précautions étaient prises lors du protocole en laboratoire (ex : nous demandions aux participants de ne pas parler ou bouger pendant la prise de mesure), il se peut fort bien que d'autres facteurs aient pu interagir malgré tout avec la réponse cardiaque de nos participants. Ainsi, nous suggérons à de futures études d'inclure

plutôt une mesure plus stable de l'activité de l'axe SSM, comme par exemple la mesure de l'alpha-amylase dans la salive (Rohleder et al., 2004).

4. Conclusion générale

Avec de plus en plus de médias et d'institutions gouvernementales, telles que Statistique Canada et l'APA, rapportant des hausses significatives du nombre d'individus rapportant être exposés à des niveaux extrêmes de stress, il importe d'investiguer l'association entre ces plaintes subjectives et la réponse physiologique de stress. Cela est d'autant plus important sachant que de plus en plus d'articles scientifiques rapportent que le stress physiologique chronique est associé au développement de maladies physiques et mentales. Ce mémoire avait donc pour but de clarifier le lien qui unit les deux dimensions du stress, à savoir le stress subjectif et le stress physiologique.

Les résultats obtenus ont permis de démontrer qu'une personne qui se perçoit comme étant très stressée dans son quotidien vit réellement plus de détresse psychologique qu'une personne se disant zen. Les résultats de ce mémoire ont également démontré que nous ne sommes pas de bons juges de notre stress face à une menace, puisque nos deux groupes de participants ne différaient pas quant à leur réactivité au stress. Toutefois, une différence physiologique existe bel et bien au niveau du cortisol diurne entre les individus 'très stressés' et 'zen' et plus précisément au niveau du CAR.

Ainsi, cette étude a permis de reproduire des résultats précédemment obtenus dans d'autres études concernant le lien entre la réactivité physiologique et le stress subjectif. Elle a toutefois apporté la nouvelle notion que ce sont les individus peu stressés qui ont un CAR hors normes. À ce propos, ce mémoire a permis d'exclure plusieurs variables pouvant possiblement expliquer cette différence de CAR. En effet, nous avons contrôlé pour l'état de santé (adultes sains), la prise de médication, le statut socio-économique, l'ethnicité, l'âge et l'heure de réveil. Plusieurs pistes futures à prendre en considération ont également été soulevées.

Il importe de souligner que nos résultats n'invalident en aucun cas le sentiment de stress extrême que ressentent certaines personnes face à une menace. En effet, certains pourraient croire que vu que ces personnes ont la même réaction physiologique de stress que des individus peu stressés en général, cela n'implique pas de graves conséquences. Or, et cela est primordial, nos résultats ont permis de souligner que les individus s'auto-catégorisant comme très stressés vivent significativement plus de détresse que les gens se disant peu stressés. En aucun cas, il faudrait interpréter ces résultats comme invalidant l'une ou l'autre des dimensions du stress. En fait, il s'agit plutôt de souligner qu'elles ont chacune leur identité particulière et donc que des interventions devraient cibler chacune d'elles. De ce fait, ce mémoire souligne le fait que des interventions spécifiques à la détresse psychologique devraient aussi être incluses dans tous programmes éducatifs visant la réduction du stress.

RÉFÉRENCES

- Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *83*, 25-41.
- Ali, N., Nitschke, J. P., Cooperman, C., & Pruessner, J. C. (2017). Suppressing the endocrine and autonomic stress systems does not impact the emotional stress experience after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *78*, 125-130. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.01.015
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *38*, 94-124.
- Altemus, M. (2006). Sex differences in depression and anxiety disorders: potential biological determinants. *Hormones and behavior*, *50*(4), 534-538.
- American Psychological Association. (2016). *The impact of Discrimination*. Retrieved from USA:
- Beaton, E. A., Schmidt, L. A., Ashbaugh, A. R., Santesso, D. L., Antony, M. M., McCabe, R. E., . . . Schulkin, J. (2006). Low salivary cortisol levels among socially anxious young adults: preliminary evidence from a selected and a non-selected sample. *Personality and Individual Differences*, *41*(7), 1217-1228.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, *67*(3), 588-597. doi:10.1207/s15327752jpa6703_13
- Bieling, P. J., Antony, M. M., & Swinson, R. P. (1998). The State--Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behaviour research and therapy*, *36*(7-8), 777-788.
- Biondi, M., & Picardi, A. (1999). Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychotherapy and psychosomatics*, *68*(3), 114-150.
- Borman, M., & Schmallenberg, H. (1951). Suicide following cortisone treatment. *Journal of the American Medical Association*, *146*(4), 337-338.
- Brindley, D. N., & Rolland, Y. (1989). Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*, *77*(5), 453-461.

- Brown, R. E. (1994). *An introduction to neuroendocrinology*: Cambridge University Press.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 846-856.
- Campbell, J., & Ehlert, U. (2012). Acute psychosocial stress: Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology*, *37*(8), 1111-1134. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.010
- Cannon, W. B. (1929). Bodily changes in pain, hunger, fear and rage.
- Cannon, W. B. (1932). The wisdom of the body.
- Carroll, B. J., Iranmanesh, A., Keenan, D. M., Cassidy, F., Wilson, W. H., & Veldhuis, J. D. (2012). Pathophysiology of hypercortisolism in depression: pituitary and adrenal responses to low glucocorticoid feedback. *Acta Psychiatr Scand*, *125*(6), 478-491. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01821.x
- Clow, A., Hucklebridge, F., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response in context. In *International review of neurobiology* (Vol. 93, pp. 153-175): Elsevier.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, *7*(1), 29-37.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 385-396.
- Cooper, C. L., & Dewe, P. J. (2008). *Stress: A brief history*: John Wiley & Sons.
- Crum, A. J., Salovey, P., & Achor, S. (2013). Rethinking stress: the role of mindsets in determining the stress response. *J Pers Soc Psychol*, *104*(4), 716-733. doi:10.1037/a0031201
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological bulletin*, *130*(3), 355.
- Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L., & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International journal of Psychophysiology*, *37*(2), 121-133.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, *111*(3), 564-572.

- Dunn, J. F., Nisula, B. C., & Rodbard, D. (1981). Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(1), 58-68.
- Dweck, C. (2012). *Mindset: how you can fulfil your potential*. . New York, NY: Constable & Robinson.
- Foroughi, C. K., Monfort, S. S., Paczynski, M., McKnight, P. E., & Greenwood, P. M. (2016). Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(27), 7470-7474. doi:10.1073/pnas.1601243113
- Friedman, S. B., Chodoff, P., Mason, J. W., & Hamburg, D. A. (1963). Behavioral observations on parents anticipating the death of a child. *Pediatrics*, 32(4), 610-625.
- Friedman, S. B., Mason, J. W., & Hamburg, D. A. (1963). Urinary 17-hydroxycorticosteroid levels in parents of children with neoplastic disease: a study of chronic psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 25(4), 364-376.
- Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International journal of Psychophysiology*, 72(1), 67-73.
- Gazzaniga, M., Heatherton, T., & Halpern D. . (2010). *Psychological Science* (3rd. ed ed.). New-York, NY: W. W. Norton & Company, Inc.
- Guillemin, R., & Rosenberg, B. (1955). Humoral Hypothalamic Control of Anterior Pituitary: A Study with combined tissue cultures. *Endocrinology*, 57(5), 599-607.
- Harris, G. (1950). The hypothalamus and endocrine glands. *British medical bulletin*, 6(4), 345-350.
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res*, 45(4), 292-298.
- Hjortskov, N., Garde, A. H., Ørbæk, P., & Hansen, Å. M. (2004). Evaluation of salivary cortisol as a biomarker of self-reported mental stress in field studies. *Stress and health*, 20(2), 91-98.
- Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16(2), 115-130.

- Juster, R.-P., Perna, A., Marin, M.-F., Sindi, S., & Lupien, S. J. (2012). Timing is everything: anticipatory stress dynamics among cortisol and blood pressure reactivity and recovery in healthy adults. *Stress, 15*(6), 569-577.
- Kilby, C. J. (2015). *Construct validity and stability of stress mindset*. (Bacc Master of Research (Human Sciences)), Macquarie University, Sydney, Australia.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology, 19*(4), 313-333.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med, 61*(2), 154-162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology, 28*(1-2), 76-81. doi:119004
- Kudielka, B., Bellingrath, S., & Hellhammer, D. (2006). Cortisol in burnout and vital exhaustion: an overview. *G Ital Med Lav Ergon, 28*(1 Suppl 1), 34-42.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., Kirschbaum, C., Harmon-Jones, E., & Winkielman, P. (2007). Ten years of research with the Trier Social Stress Test—revisited. *Social neuroscience: Integrating biological and psychological explanations of social behavior, 56*, 83.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology, 28*(1), 35-47.
- Kumari, M., Badrick, E., Ferrie, J., Perski, A., Marmot, M., & Chandola, T. (2009). Self-Reported Sleep Duration and Sleep Disturbance Are Independently Associated with Cortisol Secretion in the Whitehall II Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94*(12), 4801-4809. doi:10.1210/jc.2009-0555
- Kunz-Ebrecht, S. R., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Steptoe, A. (2004). Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology, 29*(4), 516-528.
- Lazarus, R. S. (1966). Psychological stress and the coping process.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New-york, NY: Springer.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.

- Lupien, S., Cohen, D. J., Cicchetti, D., & Cohen, D. J. (2006). *Beyond the stress concept: Allostatic load--a developmental biological and cognitive perspective*. *Developmental psychopathology*.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*, *65*(3), 209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
- Marin, M. F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R. P., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G., . . . Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol Learn Mem*, *96*(4), 583-595. doi:10.1016/j.nlm.2011.02.016
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic medicine*, *30*(5), 576-607.
- Mason, J. W. (1971). A reevaluation of the concept of 'non-specificity' in stress theory. *J. Psychiatr. Res.*, *8*, 323-333.
- Mason, J. W. (1975). A historical view of the stress field. *Journal of human stress*, *1*(2), 22-36.
- Mason, J. W., Giller, E. L., Kosten, T. R., Ostroff, R. B., & Podd, L. (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, *338*(3), 171-179. doi:10.1056/NEJM199801153380307
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, *840*, 33-44.
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of aging*, *23*(5), 921-939.
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*, *1032*, 1-7. doi:10.1196/annals.1314.001
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Archives of internal medicine*, *153*(18), 2093-2101.
- McEwen, B. S., Weiss, J. M., & Schwartz, L. S. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, *220*(5170), 911.

- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Paper presented at the World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Osman, A., Downs, W. R., Barrios, F. X., Kopper, B. A., Gutierrez, P. M., & Chiros, C. E. (1997). Factor structure and psychometric characteristics of the Beck Depression Inventory-II. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 19*(4), 359-376.
- Power, C., Thomas, C., Li, L., & Hertzman, C. (2012). Childhood psychosocial adversity and adult cortisol patterns. *The British Journal of Psychiatry, 201*(3), 199-206.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., Von Auer, K., Jobst, S., . . . Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life sciences, 61*(26), 2539-2549.
- Raymond, C., Marin, M.-F., Hand, A., Sindi, S., Juster, R.-P., & Lupien, S. J. (2016). Salivary cortisol levels and depressive symptomatology in consumers and nonconsumers of self-help books: a pilot study. *Neural plasticity, 2016*.
- Raymond, C., Marin, M. F., Hand, A., Sindi, S., Juster, R. P., & Lupien, S. J. (2016). Salivary Cortisol Levels and Depressive Symptomatology in Consumers and Nonconsumers of Self-Help Books: A Pilot Study. *Neural Plast, 2016*, 3136743. doi:10.1155/2016/3136743
- Rohleder, N., Nater, U. M., Wolf, J. M., Ehlert, U., & Kirschbaum, C. (2004). Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Annals of the New York Academy of Sciences, 1032*(1), 258-263.
- Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology, 37*(5), 589-601.
- Saffran, M., Schally, A., & Benfey, B. (1955). Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology, 57*(4), 439-444.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine reviews, 7*(3), 284-301.
- Sauvé, B., Koren, G., Walsh, G., Tokmakejian, S., & Van Uum, S. H. (2007). Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clinical & Investigative Medicine, 30*(5), 183-191.

- Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., & Stone, A. A. (2004). Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med*, 66(2), 207-214.
- Seeman, T. E., Singer, B. H., Rowe, J. W., Horwitz, R. I., & McEwen, B. S. (1997). Price of adaptation—allostatic load and its health consequences: MacArthur studies of successful aging. *Archives of internal medicine*, 157(19), 2259-2268.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32.
- Selye, H. (1975). Stress and distress. *Comprehensive therapy*, 1(8), 9-13.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., . . . Hellhammer, D. H. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 414-432.
- Steckler, T., Kalin, N. H., & Reul, J. H. M. (2005). *Handbook of stress and the brain part 1: the neurobiology of stress* (Vol. 15): Elsevier.
- Stephens, A., & Serwinski, B. (2016). Cortisol awakening response. In *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior* (pp. 277-283): Elsevier.
- Sterling, P. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *Handbook of life stress, cognition and health*.
- Stress et Bien-être* (82-003). Retrieved from Canada: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2000003/article/5626-fra.pdf>
- Szabo, S., Tache, Y., & Somogyi, A. (2012). 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*, 15(5), 472-478.
- Taliaferro, I., Cobey, F., & Leone, L. (1956). Effect of diethylstilbestrol on plasma 17-hydroxycorticosteroid levels in humans. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 92(4), 742-744.
- Teruhisa, U., Ryoji, H., Taisuke, I., Tatsuya, S., Fumihiro, M., & Tatsuo, S. (1981). Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clinica Chimica Acta*, 110(2-3), 245-253.

- Valentini, M., & Parati, G. (2009). Variables influencing heart rate. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(1), 11-19.
- van der Vegt, E. J., Van Der Ende, J., Kirschbaum, C., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). Early neglect and abuse predict diurnal cortisol patterns in adults: A study of international adoptees. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 660-669.
- Viner, R. (1999). Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Social studies of science*, 29(3), 391-410.
- Vining, R. F., McGinley, R. A., Maksvytis, J. J., & Ho, K. Y. (1983). Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of clinical biochemistry*, 20(6), 329-335.
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W., & Wüst, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 358-366.
- Wolff, C. T., Friedman, S. B., Hofer, M. A., & Mason, J. W. (1964). Relationship between psychological defenses and mean urinary 17-hydroxycorticosteroid excretion rates: I. A predictive study of parents of fatally ill children. *Psychosomatic medicine*, 26(5), 576-591.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), 707-720.