

Les soins maternels donnent à l'hippocampe la capacité de régler la réponse au stress de l'adulte

Dès 1954, des chercheurs américains montraient qu'un traitement très simple appliqué à de jeunes rats les rendait beaucoup plus résistants lorsqu'ils étaient confrontés à un *stress* dans leur vie adulte [1]. Il suffisait pour cela de les prendre dans la main et de les caresser 10 minutes par jour durant trois semaines. Chez des rats non manipulés la répétition d'un *stress* important entraîne un dérèglement des systèmes endocrinien, gastro-intestinal et cardiovasculaire, provoquant perte de poids, ulcères et hypertension. Ces symptômes, décrits dès 1936 par H. Selye, résultent de l'utilisation excessive des corticosurrénales, ces glandes libérant de fortes quantités de corticostéroïdes dans le sang à chaque *stress* important. Chez les animaux ayant bénéficié d'un contact doux et répété après leur sevrage, ces glandes sont moins développées. En 1957, les travaux de Seymour Levine montraient le même effet chez des rats nouveau-nés pris et isolés de leur mère quelques minutes par jour [2]. Les rats devenus adultes sollicitent beaucoup moins leurs corticosurrénales en cas de *stress*. En se répétant, cette économie en corticostéroïdes s'avère bénéfique pour tout l'organisme et les animaux, moins émotifs, ont une meilleure capacité de mémorisation ainsi qu'une longévité accrue [3]. Ces études posent une question importante : comment l'organisme peut-il de façon aussi précoce et définitive régler la réponse de ses corticosurrénales au *stress*, qu'il soit physique ou psychologique ? Après 40 ans de recherche, une explication est proposée [4]. Sous l'action de l'ACTH, les corticosurrénales synthétisent et libèrent dans le sang les corticostéroïdes, composés majoritaire-

ment de glucocorticoïdes. L'ACTH est libéré par des neurones de l'antéhypophyse sous l'effet du CRF (*corticotropin releasing factor*), un neuropeptide produit par des neurones paraventriculaires de l'hypothalamus (figure 1). L'origine du *stress* peut varier mais les différentes voies nerveuses activées aboutiront toutes, de façon plus ou moins directe, au noyau paraventriculaire de l'hypothalamus [5]. Grâce à leur sensibilité aux concentrations sanguines de cor-

ticostéroïdes, ces neurones peuvent diminuer leur sécrétion de CRF lorsque celle-ci dépasse un certain seuil. Pourtant ces connaissances ne suffisaient pas à expliquer le mécanisme fixant, dans les trois semaines suivant la naissance, le seuil de tolérance aux corticostéroïdes ; ni pourquoi, chez le rat, le contact avec la mère était si important. Des travaux récents sur l'hippocampe, une structure du cerveau jusqu'alors impliquée spécifiquement dans la mémoire

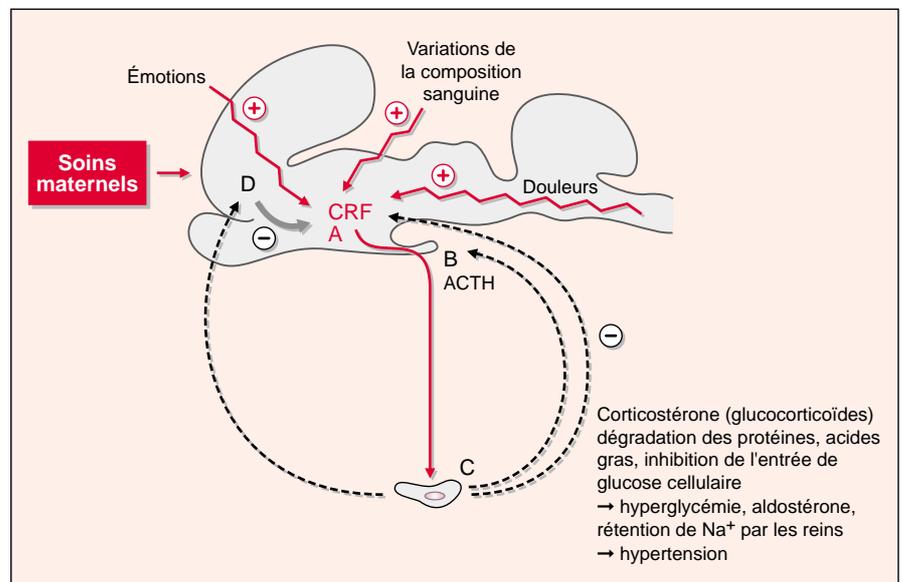


Figure 1. **Effets hormonaux du stress.** Les différentes sources de stress activent des voies nerveuses convergeant dans le cerveau vers l'hypothalamus (A) et stimulent la sécrétion de CRF (corticotropin releasing factor) par les neurones paraventriculaires. Dans l'hypophyse (B), le CRF induit la libération d'ACTH dans le sang, nécessaire à la production des corticostéroïdes. Un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (A-B) s'exerce sous l'effet des corticostéroïdes produits par les corticosurrénales (C). Il agit, soit directement, soit via l'activation des neurones de l'hippocampe (D) capables d'inhiber la sécrétion de CRF par les neurones hypothalamiques. Avant de pouvoir contrôler l'hypothalamus quelques semaines après la naissance, l'hippocampe voit sa sensibilité aux corticostéroïdes fixée, notamment, sous l'effet de la quantité de soins apportés par la mère.

sation et l'apprentissage, montrent qu'il joue un rôle-clé permettant de répondre à ces questions [6]. Cette partie du cerveau s'avère posséder les plus fortes concentrations de récepteurs des corticostéroïdes [7] et celles-ci diminuent quand la concentration de corticostéroïdes augmente dans le sang de l'animal stressé [8]. En retour, cette sensibilité peut-elle influencer les sécrétions hypothalamiques de CRF? Des lésions ou une ablation de l'hippocampe provoquent, chez le rat comme chez le primate, une production accrue de CRF par les neurones hypothalamiques menant, *via* l'ACTH relâché dans le sang, à la libération de corticostéroïdes par les corticosurrénales [9]. Ainsi, les neurones de l'hippocampe exercent bien une action inhibitrice sur la sécrétion de CRF par l'hypothalamus. L'hypothèse de la détermination précoce du seuil de tolérance aux corticostéroïdes par l'hippocampe est renforcée par le rôle déjà connu joué par cette structure. En effet l'hippocampe, encore immature à la naissance chez le rat, se développe en fonction des sensations perçues par le jeune au cours des premières semaines de la vie [10]. Cette formation, limitée dans le temps, détermine pour le restant de la vie le bon fonctionnement de l'hippocampe. Chez les mammifères comme

chez les oiseaux [11], la phase d'exploration des jeunes s'avère ainsi cruciale pour l'établissement d'une bonne mémoire spatio-temporelle. La sensibilité de l'hippocampe aux corticostéroïdes se trouverait-elle, elle aussi, fixée dans les premières semaines de la vie? Une étape décisive vient d'être franchie en mesurant les quantités de récepteurs aux corticostéroïdes chez des rats ayant reçu plus de soins maternels que les autres. Leur hippocampe est beaucoup plus riche en récepteurs que celui des animaux ayant eu des mères plus passives [4]. Avec plus de récepteurs, l'hippocampe devient plus sensible aux concentrations de glucocorticoides et donc plus à même d'en limiter la neurotoxicité à fortes doses à chaque période de *stress*. Ces résultats montrent que l'hippocampe détermine le degré d'intervention de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien au cours du *stress* et révèle un cercle vicieux particulièrement nocif lorsque la sensibilité de cette structure aux glucocorticoides devient déficiente. L'hippocampe se trouve alors exposé à des concentrations de plus en plus fortes en hormones et de moins en moins apte, sous leur effet, à inhiber leur sécrétion. La qualité des relations de la mère avec ses petits apparaît ainsi déterminante pour leur assurer à

l'âge adulte une réaction équilibrée face à l'inconnu, tant du point de vue hormonal que du point de vue cognitif.

P.K.

1. Bovard EW. A theory for the effects of early handling on validity of the albino rat. *Science* 1954; 120: 187.
2. Levine S. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* 1957; 126: 405.
3. Walker C, Bodnar M, Forget M, Toufexis D, Trottier C. Stress et plasticité neuroendocrinienne. *Med Sci* 1997; 13: 509-18.
4. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney NJ. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors and hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *Science* 1997; 227: 1659-61.
5. Delbene C. Neurobiologie de la réponse au stress. In: Servant D, Parquet PJ, eds. *Stress, anxiété et pathologies médicales*. Paris: Masson, 1995: 56-90.
6. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 205-16.
7. Jacobson L, Sapolsky RM. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinol Rev* 1991; 12: 118-34.
8. Vasquez DM, Van Oers H, Levine S, Akil H. Regulation of the glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in the hippocampus of the maternally deprived infant rat. *Brain Res* 1996; 731: 79-90.
9. Sapolsky RN. Inhibition of glucocorticoid secretion by the hippocampal formation in the primate. *Neuroscience* 1991; 11: 3695-704.
10. Beverly FA, Jeffrey JN, Greenough WT. Environmental complexity modulates growth of granule cell dendrites in developing but not adult hippocampus of Rats. *Exp Neurol* 1978; 59: 372-83.
11. Clayton NS, Krebs JR. Hippocampal growth and attrition in birds affected by experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7410-4.