

Stress et plasticité neuroendocrinienne

Claire-Dominique
Walker
Mélanie Bodnar
Marie-Annick Forget
Donna J. Toufexis
Geneviève Trottier

Le *stress* fait partie intégrante de la vie quotidienne et l'organisme met en jeu des réponses adaptatives pour maintenir l'homéostasie. Ces réponses sont de caractère neuro-endocrine, relayées par des neuropeptides, des neurotransmetteurs et des glucocorticoïdes. Deux situations emblématiques et intriquées sont représentées par la période néonatale et la période de lactation chez l'adulte femelle, car les modifications neuroendocrines sont destinées à protéger au mieux le développement du tout-petit. Ces adaptations impliquent des changements dans la réponse neuronale et la morphologie (formation et remodelage de synapses), si bien que l'émotivité et les fonctions reproductrices sont diminuées pendant cette période. L'étude des mécanismes du contrôle de la réponse au *stress*, en période néonatale aussi bien que plus tard dans la vie, devrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie des désordres de ces systèmes, par exemple les syndromes anxieux et dépressifs.

ADRESSE

C.D. Walker: *professeur assistant*. Département de psychiatrie, Université McGill. M. Bodnar, M.A. Forget, D.T. Toufexis, G. Trottier: *étudiantes*. Centre de recherche de l'hôpital Douglas, département de psychiatrie, Université McGill, 6875, boulevard Lasalle, Verdun, PQ H4H 1R3, Canada.

Il est bien connu que le *stress* représente un des facteurs majeurs conduisant l'organisme à développer de nombreuses affections, que cela soit des maladies mentales comme la dépression ou le syndrome d'anxiété-panique ou d'autres maladies reliées à la présence d'un *stress* chronique comme l'hypertension artérielle, l'anorexie mentale, l'arthrite rhumatisante et bien d'autres encore [1].

Stress et réponses neuroendocriniennes: les dysrégulations du stress chronique

Dans des conditions « normales », c'est-à-dire lorsqu'un organisme est soumis à un *stress* ponctuel, une batterie de réponses neuronales, neuroendocriniennes, métaboliques et comportementales sont mobilisées afin d'optimiser les chances de

RÉFÉRENCES

- Weiner H. *Perturbing the organism: the biology of stressful experience*. Chicago : University of Chicago Press, 1992.
- Dallman MF, Darlington DN, Suemaru S, Cascio CS, Levin N. Corticosteroids in homeostasis. *Acta Physiol Scand* 1989 ; 583 (suppl) : 27-34.
- Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis. *Endocrinol Rev* 1996 ; 17 : 64-102.
- Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrinol Rev* 1984 ; 5 : 1-24.
- Dallman MF. Stress update : adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. *Trends Endocrinol Metab* 1993 ; 4 : 62-9.
- Stout SC, Nemeroff CB. Stress and psychiatric disorders. *Semin Neurol* 1994 ; 6 : 271-89
- DeGoeij DCE, Dijkstra H, Tilders FJH. Chronic psychosocial stress enhances vasopressin, but not corticotropin-releasing factor in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status. *Endocrinology* 1992 ; 131 : 847-53.
- Scribner KA, Walker CD, Cascio CS, Dallman MF. Chronic streptozotocin-diabetes in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 99-108.
- Gispén-DeWied C, D'Haenen H, Verhoeven WMA, Wynne HJ, Westenberg HGM, Thijssen JH, Van Ree JM. Inhibition of the pituitary-adrenal axis with dexamethasone and cortisol in depressed patients and healthy subjects: a dose response study. *Psychoneuroendocrinology* 1993 ; 18 : 191-204.
- Altemus M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold PW. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 2954-9.
- Ota K, Yokoyama A. Body weight and food consumption of lactating rats nursing various sizes of litters. *J Endocrinol* 1967 ; 38 : 263-8.
- Numan M. Brain mechanisms of maternal behavior in the rat. In: Balthazart J, Prove E, Gilles R, eds. *Hormones and behavior in higher vertebrates*. Berlin : Springer-Verlag, 1983 : 69-85.

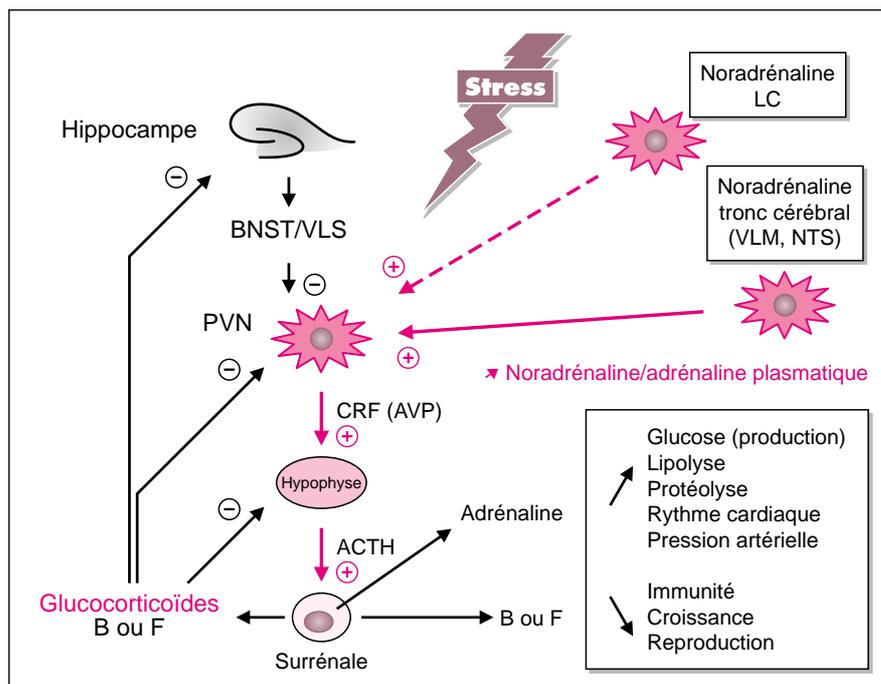


Figure 1. **L'axe hypothalamus hypophysaire surrénalien (HHS) est activé lors de l'exposition au stress.** Une activation des neurones noradrénergiques du tronc cérébral (medulla ventrolatérale, VLM, et noyau du tractus solitaire, NTS) et, dans une moindre mesure, de celle des neurones noradrénergiques du locus coeruleus (LC), stimule la synthèse et la sécrétion de CRF (et de vasopressine, AVP) des neurones contenus dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (PVN). Ces neurones sont également soumis à une inhibition tonique venant de l'hippocampe via le lit de la strie terminale (BNST) et le subiculum ventrolatéral (VLS). Le CRF stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire, qui elle-même stimule la production de glucocorticoïdes du cortex surrénalien (corticostérone ou B chez les rongeurs, cortisol ou F chez les primates). Ces glucocorticoïdes vont agir par rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux pour diminuer l'activité de l'axe HHS. D'autre part, le stress active également le système autonome descendant, ce qui a pour résultat une augmentation de la sécrétion de catécholamines périphériques (l'adrénaline venant principalement de la médullosurrénale, et la noradrénaline principalement de la décharge des terminaisons sympathiques dans la circulation sanguine). L'augmentation simultanée des glucocorticoïdes et catécholamines circulantes produit un certain nombre d'effets métaboliques et neuroendocriniens décrits sur la figure.

l'individu de répondre de façon adéquate au stimulus. Ces réponses sont intégrées dans un temps relativement court; selon les paramètres considérés, cela peut varier entre des secondes et des heures et l'organisme retourne rapidement à un état basal ou « non stressé ». Dans le cas des réponses neuroendocriniennes que nous étudions, le stress stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) et plus particulièrement les neurones hypothalamiques de l'aire paraventriculaire (PVN) qui contiennent le *corticotropin releasing factor* (CRF) ou corticolibérine et un

peptide impliqué dans l'équilibre électrolytique, la vasopressine (AVP). Une fois stimulés, ces neurones libèrent leur produit de sécrétion au niveau du système porte hypophysaire et ces neuropeptides, conjointement à d'autres peptides ou neurotransmetteurs relâchés en même temps, stimulent la sécrétion d'ACTH hypophysaire dans la circulation sanguine générale. Une des fonctions première de l'ACTH est de stimuler la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes de la glande surrénale, principalement le cortisol (F) chez l'homme et le singe et la corti-

costérone (B) chez les rongeurs. Le *stress* stimule également la sécrétion des catécholamines centrales et périphériques telles que la noradrénaline et l'adrénaline (figure 1). L'élévation combinée des glucocorticoïdes et des catécholamines circulantes permet d'augmenter le rythme cardiaque et la distribution d'oxygène aux tissus musculaires et au cerveau, de mobiliser les ressources d'énergie métabolique vers des substances directement catabolisables en énergie (augmentation de la glycolyse, lipolyse et protéolyse, résistance temporaire à l'insuline, etc.) [2] et, parallèlement, de réprimer des fonctions non immédiatement essentielles telles que la reproduction, la croissance et le système immunitaire [3]. Les glucocorticoïdes sécrétés au cours du *stress* servent de rétrocontrôle négatif à l'activité de l'axe HHS en agissant à divers niveaux comme l'hypophyse, l'hypothalamus, l'hippocampe, le tronc cérébral et autres structures. La présence d'un système de rétrocontrôle efficace empêche une activation prolongée et inutile du système HHS et permet de retrouver relativement rapidement une situation d'homéostasie [4].

Dans les situations de *stress* chronique, c'est-à-dire d'exposition prolongée et/ou répétée au *stress*, il se produit un déséquilibre dans la régulation de nombreux systèmes neuroendocriniens et en particulier, dans les mécanismes de réponse au *stress*. En effet, chez les individus soumis à un *stress* chronique, on observe des élévations chroniques des taux de glucocorticoïdes, ainsi que des réponses hormonales (ACTH, cortisol) exagérées en amplitude et en durée suivant l'exposition à une situation de *stress* [5]. Il est aisé de comprendre à quel point ces changements peuvent conduire au développement de nombreuses affections quand on connaît l'effet supprimeur des glucocorticoïdes sur les systèmes de l'immunité par exemple, l'effet néfaste d'une augmentation chronique de la pression artérielle et du cholestérol circulant sur le développement de l'hypertension artérielle ainsi que le rôle primordial des glucocorticoïdes dans le développement de l'obésité et du diabète. De nombreuses études chez l'animal cherchent à mieux comprendre les méca-

nismes centraux qui sont impliqués dans les dérèglements neuroendocriniens suivant un *stress* chronique. On sait par exemple, qu'une modification dans le taux d'activité de certains neurones catécholaminergiques du tronc cérébral (medulla ventrolatérale, VLM, et noyau du tractus solitaire, NTS) et du locus coeruleus (LC), pourrait relayer certains effets du *stress* chronique ou de la dépression chez l'homme [6]. Il faut souligner que les neurones catécholaminergiques du tronc cérébral innervent très fortement les neurones à CRF de l'hypothalamus. En revanche, dans le cas du LC, peu de projections sont dirigées vers les neurones à CRF du PVN; mais une abondante innervation du cortex préfrontal par les neurones du LC joue également un rôle important dans la modulation de la réponse au *stress*. Dans le modèle animal de *stress* chronique, l'augmentation de stimulation de l'ACTH serait due en majeure partie à une augmentation de la sécrétion de vasopressine, plutôt que de celle du CRF hypothalamique [7]. Cela montre l'extraordinaire capacité des neurones peptidergiques de modifier leur fonctionnement et leurs systèmes d'expression et de libération peptidique en fonction des conditions de l'environnement et de l'état d'homéostasie de l'organisme. D'autre part, il est maintenant reconnu que la plupart des modèles de *stress* chronique chez l'animal s'apparentent à une diminution du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur les centres nerveux et périphériques [8]. Cette diminution conduit donc à une activation tonique de l'axe HHS. Un des exemples les plus connus et les plus utilisés en clinique de ce phénomène est le test de suppression à la dexaméthasone (ou DST) qui met en évidence une déficience du système de rétrocontrôle du cortisol sur l'axe HHS [9]. Il est donc important de comprendre non seulement les mécanismes centraux d'activation des neurones hypothalamiques, mais également les mécanismes de répression qui apparaissent comme déficients dans des situations de *stress* chronique.

Un des objectifs de notre recherche est d'identifier les mécanismes centraux, qui dans des conditions phy-

siologiques, permettent de contrôler l'activité de l'axe HHS et donc d'empêcher l'organisme de répondre de manière inadéquate et exagérée au *stress*. Pour ce faire, nous utilisons le modèle de la femelle allaitante qui représente la seule situation physiologique dans la vie de l'individu au cours de laquelle les réponses neuroendocriniennes au *stress* sont diminuées. Ce phénomène n'est pas spécifique des animaux de laboratoire car une étude récente a démontré que les femmes qui allaitent leur enfant répondent également de manière très atténuée au *stress* d'un exercice physique [10]. Nous reviendrons plus tard sur l'importance et sur la signification physiologique possible de cette atténuation de la réponse au *stress*, notamment par rapport au processus de maturation des petits qui vont être grandement influencés par l'état physiologique, nutritionnel et comportemental de la mère.

Le second modèle expérimental que nous discuterons dans cet article concerne la régulation des réponses au *stress* au cours du développement. Dans cette ligne de recherche, nous tentons de comprendre comment un *stress* ponctuel ou répété ou, plus généralement, une expérience postnatale peut «sculpter» les réponses neuroendocriniennes de manière permanente chez l'adulte. Nous connaissons actuellement plusieurs exemples chez l'animal de laboratoire qui montrent qu'une manipulation quotidienne (*handling*), qu'une séparation de la mère pour un court intervalle chaque jour ou qu'une modification du régime alimentaire maternel peuvent causer des altérations profondes dans la réponse de l'organisme aux agressions à l'âge adulte.

Plasticité neuroendocrinienne chez l'adulte : le modèle de la lactation

Dans le cadre de l'étude des phénomènes de plasticité neuroendocrinienne, le modèle de la lactation nous apparaît comme emblématique car il est caractérisé par des changements dans l'intensité des afférences stimulatrices et inhibitrices sur de nombreux système neuronaux, par

RÉFÉRENCES

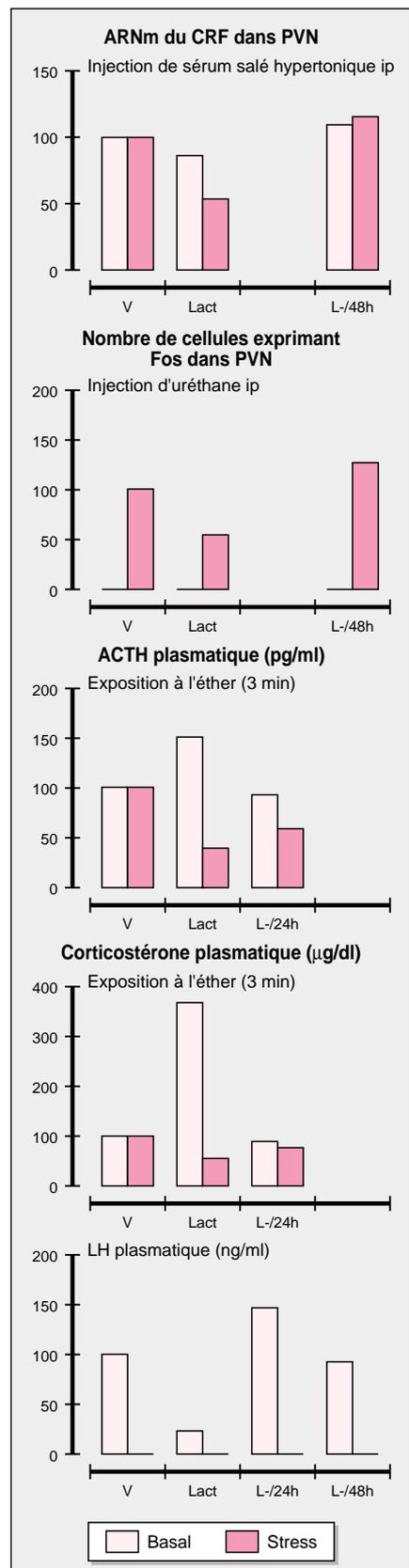
13. Calogero AE, Weber RFA, Raiti F, Burrello N, Moncada ML, Mongioi A, D'Agata R. Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release *in vitro*. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 291-6.
14. Clemens JA, Sar M, Meites J. Inhibition of lactation and luteal function in postpartum rats by hypothalamic implantation of prolactin. *Endocrinology* 1969; 84: 868-72.
15. McDonald JK. Role of neuropeptide Y in reproductive function. *Ann NY Acad Sci* 1993; 692: 258-71.
16. Walker CD, Dallman MF, Palmer AA, Steele MK. Involvement of central corticotropin-releasing factor (CRF) in suckling-induced inhibition of luteinizing hormone secretion in lactating rats. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 451-9.
17. Rivest S, Plotsky PM, Rivier C. CRF alters the infundibular LHRH secretory system from the medial preoptic area of female rats: possible involvement of opioid receptors. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 236-46.
18. Stern JM, Goldman L, Levine S. Pituitary-adrenal responsiveness during lactation in rats. *Neuroendocrinology* 1973; 12: 179-91.
19. Lightman SL. Alterations in hypothalamic-pituitary responsiveness during lactation. *Annals NY Acad Sci* 1992; 652: 340-6.
20. Walker CD, Lightman SL, Steele MK, Dallman MF. Suckling is a persistent stimulus to the adrenocortical system of the rat. *Endocrinology* 1992; 130: 115-25.
21. Higuchi T, Negoro H, Arita J. Reduced responses of prolactin and catecholamine to stress in the lactating rat. *J Endocrinol* 1989; 122: 495-8.
22. Carter DA, Lightman SL. Oxytocin responses to stress in lactating and hyperprolactinaemic rats. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 532-7.
23. Lightman SL, Young WS. Lactation inhibits stress-mediated secretion of corticosterone and oxytocin and hypothalamic accumulation of corticotropin-releasing factor and enkephalin messenger ribonucleic acids. *Endocrinology* 1989; 124: 2358-64.
24. Sagar SM, Sharp FR, Curran T. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science* 1988; 240: 1328-31.
- des variations dans la sensibilité de certains neurones aux stimulus, ainsi que par des modifications neuroendocriniennes et morphologiques importantes. La lactation est bien définie par la présence du stimulus de la tétée et, chez l'homme aussi bien que chez l'animal, l'intensité et la fréquence de la tétée jouent un rôle primordial sur le maintien des modifications associées à la lactation. Lorsque les petits sont séparés de leur mère, les modifications neuroendocriniennes retournent à une situation « basale » ou « normale » dans des intervalles de temps variables selon les systèmes considérés.
- Comme mentionné précédemment, de nombreux changements hormonaux, comportementaux et métaboliques ont lieu au cours de la lactation. Outre une augmentation prononcée de la prise alimentaire [11] et la mise en place des nombreux aspects du comportement maternel [12], on observe notamment une redistribution des masses d'énergie métabolique entre la mère et ses petits ainsi qu'une augmentation des taux circulants de progestérone, de glucocorticoïdes et de prolactine qui peuvent affecter divers systèmes neuroendocriniens. En favorisant les voies cataboliques comme la glycolyse et la lipolyse, l'augmentation des glucocorticoïdes durant la lactation participe de manière active à la mise à disposition adéquate des ressources énergétiques de la mère pour l'enfant. Cette tâche est effectuée de concert avec la prolactine et la progestérone qui stimulent la production de lait. D'autre part, l'élévation de prolactine due à l'allaitement a longtemps été considérée comme une des causes majeures de l'inhibition ovulatoire observée pendant cette période chez l'homme et chez l'animal [13]. La prolactine agirait directement au niveau des neurones à GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) de l'aire préoptique afin de diminuer leur activité ou par l'intermédiaire de l'inhibition de la sécrétion de dopamine hypothalamique [14]. Actuellement, cette hypothèse est remise en cause par de nouveaux résultats impliquant d'autres neuropeptides actifs au niveau central comme le neuropeptide Y (NPY) [15], le CRF (également impliqué dans les réponses au *stress*) [16], les opiacés endogènes [17], etc.
- L'axe de la reproduction n'est pas l'unique axe neuroendocrinien à être inhibé au cours de la lactation et des changements dans le contrôle de la réponse au *stress* sont également observés au cours de la période de l'allaitement chez l'animal et chez l'homme. De nombreuses études chez le rat ont montré une réponse atténuée au *stress* non seulement en ce qui concerne l'ACTH et les glucocorticoïdes [18-20], mais également pour d'autres hormones telles que la prolactine, l'ocytocine et les catécholamines [21, 22]. Une diminution de la synthèse d'ARN messager codant pour le CRF est observée au cours de cette période dans l'hypothalamus paraventriculaire [23], ce qui laisse supposer que la sécrétion de CRF serait diminuée à la suite d'un *stress*. De même, suivant l'injection d'uréthane (un anesthésique qui active de nombreux systèmes neuronaux), l'immunoréactivité à la protéine nucléaire Fos, qui représente un bon marqueur de l'activité neuronale en général [24], est diminuée dans cette région au cours de la lactation [25]. Par le marquage simultané du CRF, de la vasopressine et de la protéine Fos, il reste à confirmer que la diminution d'activation dépendante du *stress* réside bien dans les neurones paraventriculaires responsables de la régulation de l'axe HPS. Les neurones à CRF ne seraient pas les seuls à modifier leur activité au cours de la lactation. En utilisant le N-méthyl aspartate (NMA) comme autre type de stimulation neuronale, certains auteurs ont montré une réduction de la protéine Fos dans les neurones du locus coeruleus (LC) au cours de la lactation [26]. Comme mentionné précédemment, bien que les afférences du LC vers les centres de contrôle de la réponse au *stress* (PVN) soient faibles, l'implication d'autres régions innervées par le LC (cortex préfrontal) dans la réponse au *stress* est importante, en particulier dans tous les processus cognitifs reliés au *stress*.
- En résumé, il apparaît qu'au cours de la lactation, la réponse de nombreux systèmes neuronaux est diminuée de manière importante (neurones à CRF du PVN, neurones à GnRH de l'aire préoptique, neurones du LC)

et la plasticité neuroendocrinienne de ces systèmes s'exprime pleinement si l'on considère qu'un retour à des réponses « normales » a lieu entre 2 et 7 jours après l'interruption de la lactation chez l'animal (figure 2). En effet, une augmentation des concentrations d'ARN messager du CRF et de la protéine Fos dans le PVN est observée 48 h après l'interruption de la lactation et nous avons pu confirmer ces résultats en montrant que la sécrétion d'ACTH et de corticostérone suivant un *stress* [27] et, plus récemment, la sécrétion de noradrénaline au niveau du PVN, étaient également augmentées après cette séparation de 48 h ou un intervalle plus court de 24 h (Walker CD, Plotsky PM *et al.*, en préparation).

Du point de vue comportemental, la période d'hyporéponse au *stress* au cours de la lactation s'exprime par des changements d'émotivité chez l'homme et chez l'animal [28]. Par exemple, les femelles allaitantes font preuve d'une plus grande activité ambulatoire dans un test de *open field* que les femelles non allaitantes et elles sont moins sujettes à des réponses du type *freezing* à l'exposition à un bruit très intense [29]. Ces tests de comportements sont utilisés de manière routinière afin d'estimer le degré d'émotivité d'un animal et la corrélation est bonne entre les résultats comportementaux et les réponses neuroendocriniennes au *stress*. Les résultats obtenus chez les femelles allaitantes suggèrent donc une réduction importante de l'émotivité et de la peur de la nouveauté, en parallèle à des réponses neuroendocriniennes diminuées. Nous avons également testé l'effet de la lactation sur les réponses comportementales dans un test de dépression (test de Porsolt) et nos résultats confirment que les femelles au cours de la lactation semblent être moins « affectées » par une situation de désespoir que les mâles ou les femelles témoins [30]. Il est possible qu'un tel mécanisme soit également en place chez l'homme au cours de la période d'allaitement. Des études récentes ont mis en exergue le rôle de l'ocytocine, en particulier dans les changements d'émotivité, au cours de la lactation. En effet, l'ocytocine administrée chez des femelles non allaitantes a un effet hyperphagique et anxioly-

tique et diminue la réactivité à la douleur; tous ces effets sont également observés chez la mère et témoignent souvent de l'effet calmant et sédatif de l'allaitement [31]. En outre, l'ocytocine semble diminuer la pression sanguine et inhiber la sécrétion d'ACTH chez l'homme, ce qui est compatible avec une diminution du tonus sympathique et une réduction des réponses au *stress* en général. Cette situation décrite chez l'homme au cours de la lactation contraste avec les études menées dans la période *peri-partum* et qui suggèrent plutôt que les nouvelles mères sont soumises à une labilité émotionnelle plus importante que plus tard au cours de l'allaitement [28]. Cette plus grande émotivité pourrait être reliée à des taux élevés de cortisol juste après la naissance qui se stabiliseraient par la suite, une fois que l'allaitement est bien établi. Il est certain que des études plus approfondies sont nécessaires afin de délimiter de manière plus précise le rôle du CRF, de l'ocytocine, de la prolactine et des stéroïdes sexuels dans les

Figure 2. Variations dans certains paramètres de l'axe HPS et de l'axe de la reproduction entre des femelles vierges non lactantes (V), des femelles allaitant 8-10 petits (Lact) et des femelles lactantes qui ont été séparées de leur petits (L-) pour divers intervalles de temps (24 h ou 48 h) selon les protocoles expérimentaux. Les valeurs indiquées pour les femelles vierges ont été arbitrairement placées à 100 % et les autres valeurs représentent une fraction par rapport au groupe des femelles vierges. Le type de stress utilisé pour chaque variable est indiqué sur chaque panneau. Les résultats sont adaptés de [23] pour les valeurs d'ARNm dans le PVN : le stress consiste en une injection de sérum salé hypertonique par voie intrapéritonéale (ip); le nombre de cellules synthétisant c-Fos dans le PVN est tiré de [25]; le stress consiste en une injection d'uréthane ip; les résultats d'ACTH et corticostérone plasmatiques sont tirés de [20]; le stress consiste en une exposition aux vapeurs d'éther pendant 3 min; LH plasmatique : valeurs tirées de [55] (conditions basales seulement).



RÉFÉRENCES

25. Woodside B, Amir S. Lactation reduces Fos induction in the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus after urethane administration in rats. *Brain Res* 1997 (sous presse).
26. Abbud R, Hoffman GE, Smith MS. Lactation-induced deficits in NMDA receptor-mediated cortical and hippocampal activation: changes in NMDA receptor gene expression and brain stem activation. *Mol Brain Res* 1994; 25: 323-32.
27. Walker CD. Modifications neuroendocriniennes reliées à l'activité de l'axe corticotrope au cours de la lactation chez le rat. *Ann Endocrinol* 1995; 56: 169-72.
28. Fleming AS, Corter C. Factors influencing maternal responsiveness in humans: usefulness of an animal model. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 189-212.
29. Hard E, Hansen S. Reduced fearfulness in the lactating rat. *Physiol Behav* 1985; 35: 641-3.
30. Walker CD, Trottier G, Rochford J, Lavallée D. Lactation-induced changes in behavioral and hormonal stress responses to the forced swim test in rats. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 615-22.
31. Uvnas-Moberg K. Neuroendocrinology of the mother-child interaction. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 126-31.
32. Montagnese CM, Poulain DA, Vincent JD, Theodosis DT. Structural plasticity in the rat supraoptic nucleus during gestation, post-partum lactation and suckling-induced pseudogestation and lactation. *J Endocrinol* 1987; 115: 97-105.
33. Ingram CD, Adams TST, Jiang QB, Terenzi MG, Lambert RC, Wakerley JB, Moos F. Limbic regions mediating central actions of oxytocin on the milk-ejection reflex in the rat. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 1-13.
34. Herman JP, Cullinan WE, Watson SJ. Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis in tonic regulation of paraventricular hypothalamic CRH and AVP mRNA expression. *J Neuroendocrinol* 1994; 6: 433-42.
35. Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms. In: Anand KJS, McGrath PJ, eds. *Pain in neonates*. Amsterdam: Elsevier, 1993: 19-37.
- modifications neuroendocriniennes et comportementales de la lactation et dans les processus de plasticité en général. De même, il est important de comprendre quels sont les points de dysfonction qui peuvent être observés au cours d'une situation pathologique comme la dépression *post-partum*. En effet, cette condition chez l'homme ne semble pas bénéficier des mêmes effets de « protection » neuroendocrinienne et comportementale observés chez les mères en général. Il est possible que des variations individuelles dans l'activité des systèmes de neurotransmetteurs ou neuropeptides centraux expliquent l'occurrence de cette affection et/ou que la mise en marche de ces systèmes par l'allaitement ne se fasse pas de manière adéquate. Ici encore, l'étude de ces mécanismes représente un terrain fertile d'investigation et peut mener de manière directe à l'amélioration des conditions de vie de la mère et de l'enfant. Le système ocytocinergique fournit encore un autre exemple de plasticité neuroendocrinienne et morphologique au cours de la lactation. Au contraire des réponses neuronales et neuroendocriniennes diminuées que nous avons évoquées plus haut (neurons à CRF, GnRH et neurones du LC), le système qui contrôle la sécrétion d'ocytocine présente une période de facilitation bien connue au cours de la lactation. Il est maintenant établi que les neurones à ocytocine présentent un type de sécrétion par « à-coups quantiques » et que l'amplification du signal ocytocinergique est due, en partie, à une réorganisation morphologique des neurones de l'aire supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus [31]. D'élégantes études ont en effet démontré une augmentation de la densité synaptique et du couplage électrotonique des synapses dans ces régions, ce qui contribue à l'augmentation de la décharge synchronisée de ces neurones [32]. D'autres voies neuronales semblent contribuer à faciliter les changements neuroendocriniens reliés au contrôle de la sécrétion d'ocytocine. Par exemple, on pense actuellement qu'est augmentée la sensibilité à l'ocytocine des neurones inclus dans certaines structures du système limbique comme le « lit de la strie terminale » (BNST) ou le septum ventrolatéral (VLS) [33]. Il est à remarquer que ces mêmes structures semblent avoir un effet inhibiteur sur l'activité des neurones à CRF du PVN et donc sur la réponse au *stress* [34]. Il reste à démontrer qu'une augmentation de la sensibilité des neurones du BNST et du VLS à l'ocytocine contribue de la même manière à stimuler les neurones magnocellulaires ocytocinergiques et à inhiber les neurones parvocellulaires à CRF. De même, la contribution d'autres neuropeptides (NPY, CRF), neurotransmetteurs (catécholamines) et/ou stéroïdes d'origine gonadique dans ces mécanismes de régulation neuronale reste encore en majeure partie inconnue et fait l'objet de nombreuses recherches actuellement. Un résumé des variations neuroendocriniennes, comportementales et neuronales se produisant au cours de la lactation est présenté dans le *Tableau I*. En résumé, la période de la lactation chez l'homme et chez l'animal représente une période importante et particulière dans la vie de l'animal au cours de laquelle un bon nombre de systèmes métaboliques, neuroendocriniens et comportementaux sont orientés vers un but commun, celui d'optimiser les interactions mère-enfant et le développement des petits. L'augmentation de la production d'énergie disponible pour les petits, l'inhibition ovulatoire, la diminution des réponses neuroendocriniennes et comportementales au *stress* sont autant de facteurs contribuant au développement harmonieux des petits. Dans ce contexte, il est aisé de saisir toute l'importance des recherches sur les facteurs de contrôle neuroendocriniens et comportementaux au cours de la lactation si on considère les incidences multiples sur la régulation démographique (contrôle des naissances) et sur l'infertilité liée au *stress* et à la malnutrition. D'autre part, la lactation est un processus fortement interactif qui influence non seulement le système neuroendocrinien de la mère, mais a également des répercussions sur celui de l'enfant, directement par l'ingestion de lait et, indirectement, par l'intermédiaire du comportement maternel. La seconde partie de cet article tente

Tableau I

MODIFICATIONS NEURONALES, NEUROENDOCRINIENNES, MORPHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTALES AU COURS DE LA LACTATION CHEZ LE RAT

↓ Activité des neurones GnRH	↓ GnRH sécrétion	↓ LH, œstrogènes (anovulation)
↓ Activité des neurones dopaminergiques (DA) tubéroïnodibulaires (A11, A14, noyaux arqués)	↑ PRL sécrétion	↑ Progestérone
↓ Afférences noradrénergiques aux neurones CRF (<i>stress</i>)	↓ CRF <i>stress</i>	↓ ACTH, B <i>stress</i>
↓ ARNm du CRF et Fos dans les neurones PVN (<i>stress</i>)	↓ CRF <i>stress</i>	↓ ACTH, B <i>stress</i>
↑ Activité des neurones du BNST, VLS	↑ OT sécrétion ↓ CRF sécrétion (?)	↑ Éjection du lait
↑ Contacts synaptiques des neurones magnocellulaires	↑ OT décharge	↑ Éjection du lait
↓ Émotivité, crainte de la nouveauté	↑ Interactions avec les petits	↑ Développement harmonieux des petits

GnRH : gonadotrophin releasing hormone ; LH : hormone lutéinisante ; CRF : corticotropin releasing factor ; OT : ocytocine ; PRL : prolactine.

d'aborder certains aspects de ces interactions, en concentrant notre discussion sur les aspects reliés à la réponse au *stress* des petits.

Plasticité neuroendocrinienne au cours du développement

La période néonatale chez le rat, et dans une moindre mesure chez l'homme, est une période de réorganisation synaptique intense au cours de laquelle de nombreux systèmes centraux sont en pleine maturation. Malgré le fait que l'homme est, à terme, nettement plus mûr que le rongeur, certaines analogies sont permises entre la période néonatale du rat et les enfants nés avant le terme, entre les semaines 28 et 32 de gestation. Cela est notamment vrai pour le développement des systèmes sensoriels de la douleur [35]. D'autre part, il apparaît que la période de croissance cérébrale intense qui se place dans le dernier trimestre de la gestation chez l'homme possède son équivalent entre les jours 5 et 15 de vie postnatale chez le rat [36]. L'effet

de manipulations diverses ayant lieu au cours de la période néonatale et infantile chez de nombreuses espèces permet d'aborder des problèmes reliés au dernier trimestre de gestation ou aux premières semaines de vie prématurée chez l'homme. Ce sujet suscite, depuis le début des années 1960, un vif intérêt et un champ de recherche en constante expansion. Il faut citer en exemple les travaux classiques de Hofer [37], Henessy et Levine [38] sur les effets à court et long terme de la séparation néonatale chez les singes et les rats, les études de Denenberg [39] et Meaney [40] sur les effets de la manipulation néonatale sur les réponses comportementales et neuroendocriniennes au *stress* chez l'adulte, ainsi que les études de Gunnar [41] sur l'effet du *stress* néonatal et infantile sur « l'affect » et l'expression de divers traits comportementaux chez l'homme. La pertinence de ces travaux est soulignée par les études réalisées ces dernières années dans les orphelinats en Roumanie et qui montrent que l'isolement social dans les premières années de vie produit une augmentation importante des

concentrations de cortisol circulant, une immunosuppression marquée et peut conduire à des déficits sociaux et cognitifs permanents à l'âge adulte [42, 43].

Dans cette revue, nous allons nous concentrer sur deux manipulations néonatales, la séparation maternelle et la manipulation ou *handling* qui peuvent être aisément reliées à des modifications neuroendocriniennes de l'activité de l'axe HHS chez le nouveau-né et l'adulte.

De nombreux changements physiologiques sont provoqués par la séparation maternelle. On observe notamment des changements dans le tonus cardiovasculaire, la sécrétion centrale de catécholamines et de CRF, les processus reliés à la thermogénèse ainsi qu'une augmentation des vocalisations de l'enfant [37]. Une séparation de 24 h entre la mère et ses petits stimule de manière dramatique l'activité de l'axe HHS des petits rats. En effet, 24 h après la séparation, la concentration de corticostérone circulante est fortement augmentée et la réponse en ACTH et corticostérone à un *stress* ponctuel comme l'éther ou l'injection de

RÉFÉRENCES

36. Bayer SA, Altman J, Russo RJ, Zhang X. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology* 1993; 14: 83-144.
37. Hofer MA. Early relationships as regulators of infant physiology and behavior. *Acta Paediatr* 1994; 397 (suppl): 9-18.
38. Levine S, Wiener SG. Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 143-54.
39. Denenberg VH. Critical periods, stimulus input, and emotional reactivity: a theory of infantile stimulation. *Psychol Rev* 1964; 71: 335-51.
40. Meaney MJ, Aitken DH, Bhatnagar S, Van Berkel C, Sapolsky RM. Postnatal handling attenuates neuroendocrine, anatomical, and cognitive impairments related to the aged hippocampus. *Science* 1988; 238: 766-8.
41. Gunnar MR, Porter FL, Wolf CM, Rigatuso J, Larson MC. Neonatal stress reactivity: predictions to later emotional temperament. *Child Dev* 1995; 66: 1-13.
42. Frank DA, Klass PE, Earls F, Eisenberg L. Infants and young children in orphanages: one view from pediatrics and child psychiatry. *Pediatrics* 1996; 97: 569-78.
43. Holden C. Small Refugees suffer the effects of early neglect. *Science* 1996; 274: 1076-7.
44. Walker CD. Effects of chemical sympathectomy and maternal separation on neonatal adrenocortical stress responses and adrenal sensitivity to ACTH. *Am J Physiol* 1995; 268: R1281-8.
45. Suchecki D, Mozaffarian D, Gross G, Rosenfeld P, Levine S. Effects of maternal deprivation on the ACTH stress response in the infant rat. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 204-12.
46. Rots NY, deJong J, Workel JO, Levine S, Cools AR, DeKloet ER. Neonatal maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 501-6.
47. Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence content and stress-induced release in adult rats. *Mol Brain Res* 1993; 18: 195-200.
48. Gunnar MR, Larson MC, Hertsgaard L, Harris ML, Brodersen L. The stressfulness of separation among nine-month-old infants: effects of social context variables and infant temperament. *Child Dev* 1992; 63: 290-303.
49. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, Nemeroff CB. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult non human primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1619-23.
50. Bhatnagar S, Shanks N, Plotsky PM, Meaney MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress in neonatally handled and nonhandled rats: differences in facilitatory and inhibitory neural pathways. In: McCarty R, Aguilera G, Sabban E, Kvetnansky R, eds. *Stress: molecular, genetic and neurobiological advances*. New York: Gordon and Breach Science, 1996, 1-24.
51. Meaney MJ, Aitken DH, Sharma S, Viau V, Sarrieau A. Postnatal handling increases hippocampal type II, glucocorticoid receptors and enhances adrenocortical negative feedback efficacy in the rat. *Neuroendocrinology* 1989; 51: 597-604.
52. Jacobson L, Sapolsky RM. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamus pituitary adrenal axis. *Endocrinol Rev* 1991; 12: 118-33.
53. Bodnoff SR, Suryani-Cadotte BE, Quirion R, Meaney MJ. Postnatal handling reduces novelty induced fear and increases 3H-flunitrazepam binding in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987; 144: 105-7.
54. Slotkin TA, Lappi SE, McCook EC, Tayeb MI, Eylers JP, Seidler FJ. Glucocorticoids and the development of neuronal function: effects of prenatal dexamethasone exposure on central noradrenergic activity. *Biol Neonate* 1992; 61: 326-36.
55. Fox SR, Smith MS. The suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion during lactation in the rat. *Endocrinology* 1984; 115: 2045-51.
- sérum salé isotonique est exagérée [44]. Nous savons maintenant que la séparation maternelle augmente la sensibilité de la surrénale à l'ACTH, active la production de catécholamines centrales et périphériques, stimule la synthèse et la sécrétion de CRF et pourrait changer de manière permanente la régulation de l'axe HHS par les catécholamines et les glucocorticoïdes. En effet, Levine *et al.* ont démontré qu'un épisode unique de séparation maternelle entre les jours 11 et 12 de vie chez le rat pouvait maintenir une concentration élevée de corticostérone circulante 4 à 5 jours plus tard [45]. Par analogie, lorsque la séparation a lieu entre les jours 3 et 4 de vie, une réduction significative de l'ARNm du CRF et des récepteurs des glucocorticoïdes (GR) est observée dans le PVN des rats adultes et ces animaux semblent garder des altérations permanentes dans leur système dopaminergique et dans la régulation de l'axe HHS [46]. L'implication de ces résultats est très large si l'on considère le rôle important de ces deux systèmes (dopamine et axe HHS) dans le développement des phénomènes de dépendance, ainsi que dans la dépression et autres désordres mentaux chez l'homme. Afin de mieux approcher une situation plus commune chez la plupart des enfants, certaines études ont utilisé le modèle d'une séparation maternelle chronique au cours de la période néonatale. Les jeunes rats qui sont séparés de leur mère pour 3 h chaque jour durant les deux premières semaines de vie manifestent également à l'âge adulte des variations importantes de l'activité de l'axe HHS [47]. Une augmentation de la production du CRF hypothalamique et de la réponse au *stress* ainsi qu'une réduction possible de la sensibilité au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes apparente ces animaux à ceux qui sont soumis à des situations de *stress* chronique à l'âge adulte. Il est intéressant de constater que ces animaux présentent également une nette préférence pour l'alcool à l'âge adulte comparés aux rats qui n'ont pas été soumis à des séparations répétées (P. Plotsky, communication personnelle). Une étude menée chez de jeunes bébés de 9 mois a montré que la séparation de

Tableau II

EFFETS DE CERTAINES MANIPULATIONS NÉONATALES SUR LA RÉPONSE AU *STRESS* CHEZ LES RATS NOUVEAU-NÉS OU ADULTES

Manipulation	Période néonatale (2 jours 1-21)	Période adulte (> jour 60)
<i>Handling</i> (j2-j14)	↓ Réponse ACTH au <i>stress</i> (amplitude, durée ?)	↓ Réponse ACTH et B au <i>stress</i> (amplitude et durée) ↓ Émotivité
Séparation maternelle unique (24 h j8-9 ou j3-4)	↑ B basal ↑ Réponse ACTH et B au <i>stress</i>	↑ Réponse ACTH et B au <i>stress</i> ↑ Sensibilité système dopaminergique
Séparation maternelle répétée (3 h/jour, j2-14)	↑ Réponse ACTH et B au <i>stress</i> (amplitude et durée)	↑ Réponse ACTH et B au <i>stress</i> (amplitude et durée) ↑ Émotivité ↑ Préférence pour l'alcool

B : corticostéroïde.

la mère augmente la sécrétion de cortisol salivaire chez les enfants, mais que cette augmentation peut être réduite si la personne en charge de l'enfant (autre que la mère) interagit de manière significative avec l'enfant. La concentration de cortisol salivaire diminue fortement lorsque la mère revient, ce qui suggère qu'une activation de l'axe HHS est également observée chez l'homme après une courte période (30 min) de séparation maternelle [48]. Il est évidemment plus difficile d'évaluer chez l'homme les conséquences à long terme d'une séparation maternelle répétée ou de plus longue durée sur les divers traits comportementaux et la prédisposition à certaines affections reliées au *stress*. Dans ce contexte, il est pertinent de citer une étude récente menée chez des singes qui ont été élevés dans leur très jeune âge par une mère soumise à des conditions de vie difficiles, imprévisibles et stressantes (et donc séparés de leur mère par négligence). En tant qu'adultes, ces singes manifestent une élévation significative de la concentration de CRF dans leur liquide céphalorachidien, ce qui est également observé chez l'homme dans des situations de dépression et de syndrome de l'anxiété [49].

Par opposition aux conséquences plutôt défavorables de la séparation maternelle au cours du développement, la manipulation quotidienne (ou *handling*) chez les rats ainsi que l'enrichissement de l'environnement

chez l'homme offrent un exemple de régulation « positive » et à long terme sur l'activité de l'axe HHS et sur les réponses comportementales au *stress*. En effet, les rats manipulés chaque jour durant les trois premières semaines de vie présentent, après 2 semaines de vie (Walker CD *et al.*, en préparation) et en tant qu'adultes, une réponse diminuée en amplitude et en durée suivant l'exposition à un *stress* [50]. Cela suggère une plus grande efficacité du système de rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes, comme en témoigne une augmentation du nombre de récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe et le cortex frontal des rats manipulés [51]. L'hippocampe est, en particulier, une des structures directement impliquée dans le contrôle de l'activité de l'axe HHS [52]. Comme nous l'avons évoqué précédemment pour le cas de la femelle allaitante, il est plutôt avantageux pour un organisme de pouvoir réduire ses réponses au *stress* et surtout de pouvoir revenir à des conditions basales rapidement après activation de l'axe HHS. Cela empêche l'élévation prolongée des glucocorticoïdes circulants, induisant ainsi un meilleur système immunitaire, une meilleure régulation du système cardiovasculaire et empêchant l'utilisation exagérée des ressources métaboliques. Il est intéressant de mentionner également que les rats manipulés au cours du développement (comme les femelles allaitantes) ont une émoti-

tivité et une crainte des situations nouvelles moindre que les rats non manipulés [53]. La somme des observations relatives ci-dessus sur les effets à long terme de la manipulation infantile concourent à suggérer que ces manipulations ayant lieu au cours d'une période de plasticité neuronale importante ont des effets bénéfiques et permanents sur l'homéostasie. Si nous revenons aux nombreuses études effectuées chez l'homme sur l'influence de la stimulation infantile sur les prédictions de réponses hormonales et comportementales au *stress* et sur le développement de maladies à l'âge adulte, on peut apprécier la nécessité d'étudier les mécanismes centraux responsables des modifications permanentes de l'axe HHS qui font suite aux interventions diverses au cours de cette période. Un résumé des effets décrits pour les deux conditions est fourni dans le *Tableau II*.

Ces deux exemples de stimulation infantile conduisant à des changements importants dans l'activité de l'axe HHS et dans la réactivité au *stress* en général peuvent tous deux être fortement reliés à la condition physiologique et comportementale de la mère. Et c'est à ce point d'intersection entre les deux systèmes, celui de la mère et celui de l'enfant, que la période d'hyporéponse au *stress* de la femelle allaitante acquiert toute sa signification biologique. En effet, cette période de plasticité neuroendocrinienne permet de maintenir des conditions idéales pour le déve-

loppement harmonieux des petits. Une diminution de la réactivité au *stress* empêche des modifications trop importantes dans le comportement maternel et une diminution de la production de glucocorticoïdes suivant le *stress* prévient une exposition de l'enfant à des concentrations élevées de glucocorticoïdes dans le lait maternel. Or on connaît les effets néfastes et à long terme d'importantes élévations des glucocorticoïdes sur le développement du cerveau pendant la période néonatale et infantile [54]. Il est intéressant de constater que la période de « sensibilisation » néonatale au cours de laquelle les petits semblent être les plus sensibles aux perturbations extérieures correspond exactement à la période d'hyporéponse au *stress* de la mère et donc de « protection » par rapport aux agressions de l'extérieur. Les recherches dans le domaine des régulations neuroendocriniennes au cours de ces périodes de plasticité neuronale nous permettent de comprendre les mécanismes qui seraient responsables d'une prédisposition accrue à certaines affections ainsi que de nous ouvrir de nouveaux horizons pour le traitement pharmacologique des réponses anormales au *stress* ■

TIRÉS À PART

C.D. Walker.

Symposium International : Biologie et santé publique: Regards vers le futur. Paris, France, 4 juin 1997. Cette réunion s'inscrit dans le cadre du Centenaire Mérieux.

Contact : Betty Dodet,
Fondation Marcel-Mérieux,
17, rue Bourgelat,
BP 2021, 69227 Lyon
Cedex 02, France.
Fax : (33) 72 73 79 93

E-mail : 100765.1401@Compuserve.Com

Summary

Stress and neuroendocrine plasticity

Stress represents an integral part of every day's life and a number of adaptive responses are activated in order to maintain homeostasis in the face of a challenging external and/or internal milieu. The neuroendocrine activation plays a pivotal role in these adaptive responses through the release of neuropeptides, neurotransmitters and glucocorticoids. Here we focus our attention on two physiological conditions characterized by changes in stress responsiveness and neuroendocrine plasticity: the period of neonatal development and the period of lactation in the adult female. Both periods are intimately linked and neuroendocrine changes during lactation might be viewed as a protective condition insuring the optimal survival and development of the young. We discuss changes in stress responsiveness, reproductive functions and emotionality during lactation as they relate to plastic changes in neuronal responsiveness and morphology. Since the neonatal period in both humans and rodents is characterized by intense synapse formation and remodelling, we examine the influence of early stressors occurring during neonatal life on stress responsiveness in neonatal and adult life. These studies should help us define mechanisms, both in the early life period and later in adulthood, that keep the stress response under control and also understand the dysregulations of this system occurring in several pathologies like depression and anxiety disorders.



Bayard Éditions
Sciences Médecine
ISBN 2.227.13700.1
125 FF

Quelle médecine demain, et pour quels malades ? Que penser des progrès récents, par exemple dans le domaine de la médecine prédictive, des thérapies géniques, des interventions sur l'embryon humain ? Quelles en seront les conséquences pour l'homme et la société ? Pourra-t-on longtemps résister à la tentation de l'eugénisme ? Autant de questions cruciales sur lesquelles Axel Kahn livre ses réflexions d'homme de science critique.

Médecin généticien, directeur de recherche à l'Inserm, Axel Kahn est membre du Comité national consultatif d'éthique et, depuis plus de dix ans, rédacteur en chef de la revue médecine/sciences. Dominique Rousset est journaliste et anime en particulier l'émission « Enjeux internationaux » sur France Culture.